

---

# CABOZANTINIB (CABOMETYX)

---

HEPATOCELLULÆRT KARCINOM 2. LINJEBEHANDLING  
OG 3. LINJEBEHANDLING

# OPSUMMERING

## Baggrund

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med hepatocellulært karcinom (HCC) i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib. Det anslås at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Ipsen.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til behandling af HCC i 2. linjebehandling.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo ca. 315.000 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) som standardbehandling vil være på ca. 5 mio. DKK over 5 år.

## Konklusion

Behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cabozantinib (Cabometyx).

På baggrund af Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx), hvor populationerne P1 og P3 har fået angivet en negativ klinisk merværdi, har Amgros derfor valgt ikke at præsentere de sundhedsøkonomiske analyser af disse populationer i rapporten.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BSC	Best supportive care
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HCC	Hepatocellulært karcinom

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med cabozantinib (Cabometyx)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
Omkostninger til øvrig behandling	12
2.2 Følsomhedsanalyser	14

---

<b>3 Resultater</b>	<b>15</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	16
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	16
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	16

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>17</b>
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	18

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>19</b>
---------------------	-----------

  

<b>6 referencer</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Ipsen
Handelsnavn:	Cabozantinib
Generisk navn:	Cabometyx
Indikation:	Systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib
ATC-kode:	L01XE26

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgro:	06-02-2019
Endelig rapport færdig:	18-02-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	13 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Louise Greve Dal</b> Lianna Christensen Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro 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 Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

# 1 BAGGRUND

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib(2). Ipsen (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af cabozantinib (Cabometyx) og har den 06.02.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) 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 inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med cabozantinib (Cabometyx) med behandling med regorafenib og BSC.

## 1.2 Patientpopulation

I Danmark forekommer ca. 430 nye tilfælde af HCC om året, hvor mændene tegner sig for knap  $\frac{3}{4}$  af tilfældene. Ved udgangen af 2015 havde 652 patienter HCC, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe. Etårsoverlevelsen er således 37% for mænd og 40% for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 9% for mænd og 11% for kvinder. (2)

Leverfunktionen hos patienter med leversygdomme opdeles efter, hvor god leverfunktionen er og benævnes Child-Pugh A, B eller C, fra bedst til værst leverfunktion. HCC udgør et sygdomskontinuum, hvor Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet ofte bruges til stadieinddeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af og som opdeles efter tidlig HCC (kurativ terapi), intermediær/avanceret sygdom (livsførelængende behandlinger) og terminal sygdom (symptomatisk behandling).(2)

I det avanceret stadie (BCLC C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B, men kandidere ikke længere til lokal behandling. De vurderes således med henblik på 1. linje systemisk behandling med multikinaseinhibitoren sorafenib. Ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året. Den 30. januar 2018 anbefalede Medicinrådet regorafenib som mulig standardbehandling til systemisk 2. linjebehandling til patienter med HCC performancestadie 0-1 og leverfunktion svarende til Child-Pugh A, som tidligere er behandlet med og har tolereret sorafenib.(2)

## 1.3 Behandling med cabozantinib (Cabometyx)

### Indikation

Cabozantinib (Cabometyx) er indiceret til systemisk behandling i 2. linjebehandling eller senere behandlingslinjer af patienter med HCC i avanceret-stadie, og som tidligere er behandlet med sorafenib.(2)

Cabozantinib (Cabometyx) er i forvejen indiceret som monoterapi i 1. og 2. linjebehandling af avanceret renalcellekarcinom.(2)

### Virkningsmekanisme

Cabozantinib (Cabometyx) hæmmer flere forskellige tyrosinkinaser, som er involveret i tumurvækst, dannelsen af nye blodkar samt tumorspredning. (2)

### Dosering

Cabozantinib er formuleret som oral tabletbehandling i styrkerne 60 mg, 40 mg og 20 mg. Anbefalet dosis er 60 mg én gang om dagen. Behandlingen fortsættes, indtil patienten vurderes ikke længere at have klinisk gavn af behandlingen, eller der opstår uacceptable bivirkninger. Ved sygdomsprogression kan behandlingen fortsættes

såfremt patienten vurderes at have klinisk gavn af behandlingen. Ved bivirkninger kan dosis reduceres til 40 mg og dernæst 20 mg, eller behandlingen kan afbrydes. Dosisreduktion anbefales ved bivirkninger, som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller uacceptable.(2)

### 1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret regorafenib og placebo som komparator til 2. linjebehandling og placebo som komparator til 3. linjebehandling, se tabel 1(2).

Regorafenib administreres med 160 mg dagligt i tre uger, efterfulgt af en uges pause, før en ny cyklus påbegyndes. Behandlingen forsættes til sygdomsprogression, eller til der opstår uacceptable bivirkninger(2).

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.

Population	Komparator
<b>P1:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Regorafenib
<b>P2:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Placebo
<b>P3:</b> Voksne patienter med avanceret HCC, som tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og én anden systemisk behandling. Patienterne skal have performancestatus 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A.	Placebo

## 1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af cabozantinib (Cabometyx) som behandling for følgende populationer(2):

- **P1:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med regorafenib til voksne patienter med HCC, som tåler sorafenib og hvis sygdom er progredieret under behandling med sorafenib
- **P2:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen
- **P3:** Hvilken klinisk merværdi tilbyder cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, hvis sygdom tidligere er progredieret under behandling med sorafenib og én anden systemisk behandling

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med cabozantinib (Cabometyx) med behandling med placebo (BSC) (P2). I Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx) har populationerne P1 og P3 fået angivet en negativ klinisk merværdi(1). Amgros finder det derfor ikke relevant at rapportere de økonomiske analyser for disse populationer.

Amgros havde få indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Amgros' har været i dialog med ansøger i forbindelse med vurderingen. Det er kun den seneste indsendte analyse, som præsenteres herunder.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel model, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger per patient for behandling med cabozantinib (Cabometyx) og BSC for 2. linjebehandling.

Modellen beregner gennemsnitlige omkostninger per behandlingsregime hvor der er følgende:

- Cabozantinib (Cabometyx) 2. linjebehandling
- BSC 2. linjebehandling

Behandlingsregimerne inkluderer behandlingsrelaterede omkostninger for den tid patienten befinder sig i aktiv behandling (gennemsnitlig behandlingstid) til og med patients død (OS). Alle patienter starter behandling dag et, og modtager cabozantinib (Cabometyx) under aktiv behandling. Patienter behandlet med BSC modtager ikke aktiv behandling. Omkostninger for behandling af leversygdom er inkluderet i hele den tid patienten er i live (OS), og er estimeret som et gennemsnitligt ressourceforbrug per måned per patient. Behandling for bivirkninger er kun inkluderet i stadiet aktiv behandling.

Den gennemsnitlige omkostning per patient er altså relateret til behandlingsregimerne.

Ansøger har indsendt gennemsnitlige værdier, baseret på en post hoc analyse, for cabozantinibs (Cabometyx) og BSC. behandlingstid og overlevelsetid for patienterne, se tabel 2.

Tabel 2: Estimerer for gennemsnitlig behandlingstid og overlevelse for behandlingsregimerne i 2. linjebehandling

2. linjebehandling	Gennemsnitlig behandlingstid (måneder)	OS (måneder)
Cabozantinib (Cabometyx)	5,43	14,6
BSC	0	11,3

Tidshorisonten følger gennemsnitsoverlevelsen af patienter behandlet med cabozantinib (Cabometyx) eller BSC, hvilket giver en tidshorisont på 2 år. Der er anvendt et begrænset samfundsperspektiv i analysen inkluderende lægemiddelomkostninger, direkte omkostninger afholdt på hospitaler for behandling af HCC, bivirkningsrelaterede omkostninger, hjemmeplejeomkostninger samt omkostninger relateret til patienttransport og patienttid.

#### Amgros' vurdering

Ansøgers estimerer er baseret på studiet CELESTIAL (2018)(3). Studiepopulationen for P2 er baseret på hele studiepopulation i både 2. – og 3.- linjebehandling, hvilket dog inkluderer patienter der ikke har kunne tåle sorafenib, men ikke hvor mange, og resultatet er derfor meget usikkert. Amgros har efterfølgende været i kontakt med klinikere for validering af estimerede behandlingstid og overlevelse.

Amgros vurderer at den overordnede modeltilgang er acceptabel.



### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorison på 2 år, hvor omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en faktor på 4 %.

#### **Amgros' vurdering**

*Amgros vurderer at tidshorisonen, der følger den estimerede overlevelse, er acceptabel.*

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

### 2.1.3 Omkostninger

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

#### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har anvendt dosis på 60 mg per dag for cabozantinib (Cabometyx) i hele behandlingens længde. Ansøger har anvendt prisen per dag ganget med antal dage i behandlingens længde(4).

Ansøger har hentet lægemiddelpriser fra Medicinpriser.dk, se tabel 3.

*Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, AIP (31.12 2018)*

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Cabozantinib (Cabometyx)	60 mg	30 stk. tabletter	49.400	Medicinpriser.dk
	40 mg			
	20 mg			

#### **Amgros' vurdering**

Ansøger har anvendt lægemidlets SPC for dosis

*Amgros vurderer at ansøgers tilgang er acceptabel og er i tråd med lægemidlets SPC.*

#### **Omkostninger til bivirkninger**

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger for behandlingsrelaterede bivirkninger der forekommer i  $\geq 5\%$  af patienterne og er af grad 3 eller 4. Bivirkningsfrekvenserne for cabozantinib (Cabometyx) er anvendt fra EPAR'en for cabozantinib (Cabometyx)(5) og BSC, se tabel 4.

Procentdistributionerne for ambulant og akut håndtering af bivirkningerne er valideret af en onkolog, se tabel 5.

Tabel 4: Frekvensen for behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 og 4 for cabozantinib, regorafenib og BSC

Behandlingsrelateret bivirkning (grad 3+4)	Cabozantinib (Cabometyx)	BSC
Diarré	9%	0,8%
Nedsat appetit	4,7%	-
Palmar-Plantar erythrodysesthesia	17%	-
Træthed	8,4%	2,5%
Kvalme	1,5%	-
Forhøjet blodtryk	15%	0,8%
Opkast	0,2%	0,8%
For lavt alaninaminotransferase (ALT)	7,7%	4,6%
Asteni	4,1%	1,7%
Abdominal smerte	0,4%	1,7%
Dysfoni	0,4%	-
Forhøjet aspartataminotransferase (AST)	3,4%	1,3%
Mucosal inflammation	1,7%	-
Perifer ødemer	-	-
Stomatitis	1,7%	-
Trombocytopeni	2,6%	-
Anæmi	-	-
Stigning i serum bilirubin niveau	0,9%	0,4%

Tabel 5: Procentdistributionerne for ambulant behandling og indlæggelse af rapporterede grad 3 og 4 bivirkninger

Behandlingsrelateret bivirkning (grad 3+4)	Ambulant behandling	Indlæggelse
Diarré	90%	10%
Nedsat appetit	100%	0%
Palmar-plantar erythrodysaesthesia	100%	0%
Træthed	100%	0%
Kvalme	100%	0%
Forhøjet blodtryk	100%	0%
Opkast	100%	0%
Lavt alaninaminotransferase (ALT)	100%	0%
Asteni	100%	0%
Abdominal smerte	95%	5%
Dysfoni	100%	0%
Højt aspartat aminotransferase (AST)	100%	0%
Mucosal inflammation	100%	0%
Perifer ødemer	100%	0%
Stomatitis	100%	0%
Trombocytopeni	95%	5%
Anæmi	95%	5%
Stigning i serum bilirubin niveau	95%	5%

Ansøger har valgt en enhedsomkostning per ambulant besøg som DAGS-takster 2017, og fremskrevet til 2018. I tabel 6 ses valgte DRG-takster for bivirkningsrelaterede indlæggelser og enhedsomkostninger(6).

Tabel 6: DRG-takst og omkostninger for behandlingsrelaterede bivirkninger der har krævet indlæggelse

Behandlingsrelateret bivirkning (grad 3 og 4)	DRG-takst	Omkostning [DKK]
Diarré	06MA11	5.019
Opkast	06MA11	5.019
Abdominal smerte	06MA11	5.019
Trombocytopeni	16MA03	43.077
Anæmi	16MA10	20.543
Stigning i serum bilirubin niveau	07MA10	24.258

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel.

### Omkostninger til øvrig behandling

Ansøger antager at omkostninger til øvrig behandling er tilknyttet behandlingsregimet.

Ressourceforbruget er forbundet med en gennemsnitlig rate per måned for ambulant besøg, CT-scanning, indlæggelse og hjemmesygepleje/sygeplejerske og relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager, og ikke et givent stadie (aktiv/ikke aktiv behandling). Ansøger har ikke underbygget estimererne med kilder, men fået estimererne valideret af en enkelt kliniker, som er reference til vurderingen. Ansøger antager, at patienten i behandlingsregimerne, hvor der modtages behandling med cabozantinib (Cabometyx) modtager 0,33 CT-scanning per måned, i hele patientens overlevelses tid.

På basis af en enkelt onkolog, antager ansøger at der er yderligere 1,5 antal ambulante besøg per måned, i behandlingsregimet hvor patienten modtager cabozantinib (Cabometyx, og 0,5 ambulant besøg i behandlingsarmen BSC.

Ansøger antager at halvdelen af patienterne indlægges 0,3 gange per måned, uafhængig af behandlingsregime. Ansøger har yderligere antaget at 40% af patienterne modtager to hjemmeplejebesøg per måned hvis patienten behandles med BSC. Herved har ansøger antaget at patienten *ingen* hjemmeplejebesøg har under behandling med cabozantinib (Cabometyx) eller når patienten ikke behandles med lægemidlet længere.

Se tabel 7 og tabel 8 for frekvenserne af øvrig behandling og værdisætningen.

Tabel 7: Frekvenser per måned for øvrig behandling baseret på behandlingsregime

		Behandling med cabozantinib(Cabometyx)		BSC	
		% patienter	Antal	% patienter	Antal
Hospitalsomkostninger	Ambulant besøg	100%	1,5	100%	0,5
	CT-scanning	100%	0,33	0%	-
	Indlæggelse	50%	0,30	50%	0,30
Omkostning udenfor hospital	Hjemmesygeplejerske	0%	-	40%	2,00
	Hjemmesygepleje	0%	-	40%	2,00

Tabel 8: Værdisætning af øvrige ressourceomkostninger

	Omkostning DKK	Reference
Ambulant besøg	1.921	DAGS-takst 2017 BG50A+DG30L: "Ambulant besøg, pat. Mindst 7 år"+ "Cancer"
CT-scanning	1.093	DAGS-takst 2017 PG14G: CT-ukompliceret
Indlæggelse	34.663	DRG-takst 2018 07MA08: "Ondartet sygdomme i lever, galdeveje og bugspytkirtel, pat. Mindst 18 år"
Hjemmesygeplejerske	540	KRL løntakster 2018: sygeplejerske, ikke ledende
Hjemmepleje	446	KRL løntakster 2018: gennemsnit af: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Social- og sundhedsassistenter</li> <li>- Social- og sundhedshjælpere</li> <li>- Social- og sundhedspersonale</li> </ul>

### Amgros' vurdering

Amgros har efter kontakt med flere klinikere fulgt op på estimerne. En CT-scanning foretages hver 8 uge, og kun mens patienten er under behandling. Derfor korrigeres dette estimat til 0,54 per måned i den tid patienten befinder sig i behandling med cabozantinib (Cabometyx).

Amgros har efter kontakten fået bekræftet ansøgers estimer. Desuden afhænger ansøgers estimer af behandlingsarmen, og tager derfor ikke hensyn til færre ambulante besøg i de antal måneder hvor patienten ikke behandles. Amgros korrigerer for dette, og laver *øvrige omkostninger* til ressourcer relateret til stadierne *aktiv/ikke-aktiv behandling*. Dette betyder at patienter efter behandling med cabozantinib (Cabometyx) ligeledes vil modtage hjemmebesøg af sygeplejerske.

Amgros anvender DRG-taksten "30PR07" 2019 for CT-scanning, der har en omkostning på 1.821 kr. i stedet for DAGS-taksten for 2017. Dette har lille betydning for omkostningsanalysens resultat.(7)

Amgros udarbejder en ny hovedanalyse hvor dette fremgår.

### Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet transportomkostninger og patienttid for indlæggelse, ambulante besøg og hjemmepleje. Ansøger antager patientomkostninger per time er 183 DKK, og at transportomkostninger er 102 DKK. Ansøger antager at en indlæggelse i gennemsnit varer 7,4 timer. Enhedsomkostninger er taget fra Amgros' enhedskatalog og fremskrevet til 2018(8). Estimatet for indlæggelse er ikke underbygget af referencer eller kilder. I tabel 9 ses tidsforbrug for de forskellige behandlingsregimer per år, for hvert behandlingsregime.

Tabel 9: Patient- og pårørende tid, antal timer per måned

Resourceforbrug samlet	Cabozantinib (Cabometyx)		Regorafenib		BSC	
<b>2. linjebehandling</b>	<b>År 1</b>	<b>Å2</b>	<b>År 1</b>	<b>År 2</b>	<b>Å1</b>	<b>År 2</b>
Transporttid	19,8	4,3	19,8	6,5	7,3	-
Tidsforbrug til behandling	67,3	14,6	67,3	22,1	47,6	-
<b>3. linjebehandling</b>	<b>År 1</b>	<b>Å2</b>	<b>År 1</b>	<b>År 2</b>	<b>Å1</b>	<b>År 2</b>
Transporttid	19,3	-	-	-	6,9	-
Tidsforbrug til behandling	65,5	-	-	-	44,6	-

### Amgros' vurdering

Estimering af transportomkostninger og patienttid er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor. I Amgros' hovedanalyse er transport og tidsforbrug til behandling ændret i tråd med de ændringer der forelægger for ambulante besøg og hjemmesygepleje.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges.

- Variation af behandlingens længden for cabozantinib (Cabometyx) +/- 1 måned i 2. linjebehandling
- Maks behandlingens længde på 3 måneder for cabozantinib (Cabometyx) i 2. linjebehandling
- Variation af overlevelsestiden for cabozantinib (Cabometyx) og BSC +/- 1 måned
- Variation af alle øvrige omkostning og bivirkningsrelaterede omkostninger +/-20%

### Amgros' vurdering

Da analysen hovedsagelig er drevet af lægemiddelomkostninger, vurderes variation af behandlingens længden at være relevant.

Amgros accepterer ansøgers følsomhedsanalyser.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med BSC på ca. 325.000 DKK for patienter med HCC der behandles i 2. linjebehandling.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Tabel 10: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, 2. linjebehandling, DKK

	Cabozantinib (Cabometyx)	BSC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	272.154	0	272.154
Hospitalsomkostninger	123.107	69.717	53.389
Kommunale omkostninger	0	8.909	-8.909
Patientomkostninger	17.307	9.446	7.861
<b>Totale omkostninger</b>	<b>412.568</b>	<b>88.073</b>	<b>324.495</b>

#### 3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser der belyser usikkerheden på behandlingens længde, hvor behandlingens længde for cabozantinib (Cabometyx) +/- 1 måned og hvor behandlingens længde sættes til 3 måneder.

Resultaterne fra ansøgers følsomhedsanalyser præsenteres i tabel 11.

Tabel 11: Resultatet af ansøgers følsomhedsanalyser for cabozantinib (Cabometyx) 2. linjebehandling, DKK

		Cabozantinib (Cabometyx)	BSC	Inkrementelle omkostninger
Standardanalyse		412.568	88.073	<b>324.495</b>
Behandlingslængde for cabozantinib (Cabometyx)	+1 mdr	462.688	88.073	<b>374.615</b>
	÷1 mdr	362.447	88.073	<b>274.375</b>
Behandlingslængde 3 måneder for begge behandlinger		290.775	88.073	<b>202.702</b>

Ansøgers følsomhedsanalyserne viser at resultatet er følsomt overfor behandlingens længder. Variation i gennemsnitlig overlevelse (OS) har mindre betydning for resultatet.

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Øvrige omkostninger tilføjes ud fra stadie aktiv/ikke aktiv behandling
- Amgros ændre DRG-taksten for CT-scanning fra 2017 til DRG-taksten for 2019, samme betegnelse

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 12.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med BSC på ca. 315.000 DKK for behandling af HCC i 2. linjebehandling.

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, 2. linjebehandling, DKK

	Cabozantinib (Cabometyx)	BSC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedelomkostninger	272.154	0	272.154
Hospitalsomkostninger	108.234	69.717	38.517
Kommunale omkostninger	7.515	8.909	-1.758
Patientomkostninger	13.582	9.446	4.135
<b>Totale omkostninger</b>	<b>401.120</b>	<b>88.073</b>	<b>313.048</b>



## 4 BUDGETKONSEKVENSER

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager at 4-6 patienter kandiderer til behandling til det kliniske spørgsmål 2, cabozantinib (Cabometyx) sammenlignet med placebo til voksne patienter med HCC, som tidligere er behandlet med sorafenib, men ikke har tålt behandlingen. Ansøger baserer estimaterne på studiet CheckMate 040, hvor 23% var intolerable overfor sorafenib. Ansøger antager en markedsandel procent på hhv. 30% år 1, 50% år 2, 70% år 3, 80% år 4 og 100% år 5. Ansøger antager at 0% vil blive behandlet med cabozantinib (Cabometyx) hvis det ikke anbefales.

Tabel 13 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 13: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, P2

	Anbefales					Anbefales ikke				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cabozantinib (Cabometyx)	2	3	4	4	5	0	0	0	0	0
BSC	4	3	2	1	0	5	5	5	5	5

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer patientantallet for at være meget usikkert, da studiet ikke er baseret på dansk klinisk praksis. Desuden baseres det på patienter der ikke har modtaget og ikke har tålt sorafenib, hvilket ikke giver et korrekt estimat af hvor mange patienter der ikke tåler sorafenib. Amgros har været i kontakt med en kliniker, der vurderer estimat at være 15-20%. Dermed er patientantallet for ansøgers side et konservativt estimat.

Amgros accepterer ansøgers antagelser omkring markedsandele.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen dog uden patientomkostninger og diskontering af omkostninger efter første år.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14.

De samlede budgetkonsekvenser hvis cabozantinib (Cabometyx) anbefales for P2 vil være ca. 5,2 mio. DKK over 5 år.

Tabel 14: Ansøgers analyse for budgetkonsekvenser for cabozantinib (cabometyx) sammenlignet med BSC, 2. linjebehandling

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	836.411	1.164.869	1.482.348	1.652.067	1.958.566
Anbefales ikke	393.131	393.131	393.131	393.131	393.131
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>443.280</b>	<b>771.738</b>	<b>1.089.217</b>	<b>1.258.936</b>	<b>1.565.435</b>

### 4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenser med ændret af 10% højere markedsandel per år for anbefalingen af cabozantinib (Cabometyx) i 2. linjebehandling.

Tabel 15: Ansøgers følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenser for anbefaling af cabozantinib (cabometyx), mio DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
P2:					
Cabozantinib (Cabometyx)	40%	60%	80%	90%	100%
sammenlignet med BSC i 2. linjebehandling	0,6	0,9	1,2	1,4	1,5
<b>Samlede</b>	<b>1,8</b>	<b>3,1</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>5,5</b>

#### Amgros' vurdering

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning og kan på baggrund heraf accepteres. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, baseret på Amgros' hovedanalyse.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

På baggrund af Amgros' hovedanalyse og ansøgers antagelser for budgetkonsekvenser, vurderer Amgros at anbefaling af cabozantinib (Cabometyx) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 5 mio. DKK over 5 år for P2, se tabel 16.

Tabel 16: Amgros' estimat af totale budgetkonsekvenser for regionerne hvis cabozantinib (cabometyx) anbefales for P2, mio DKK

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	<b>0,4</b>	<b>0,8</b>	<b>1,1</b>	<b>1,2</b>	<b>1,5</b>

## 5 DISKUSSION

Behandling med cabozantinib (Cabometyx) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med BSC i 2. linjebehandling. Meromkostninger er drevet af lægemiddelomkostningerne for cabozantinib (Cabometyx). Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

På baggrund af Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi for cabozantinib (Cabometyx), hvor populationerne P1 og P3 har fået angivet en negativ klinisk merværdi(1), har Amgros derfor valgt ikke at præsentere de sundhedsøkonomiske analyser af disse populationer i rapporten.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Udkast : Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af leverkræft. 2019.
2. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for cabozantinib til behandling af levercellekræft. 2018.
3. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2018;379(1):54–63. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1717002>
4. EMA - European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics Cabometyx. Vol. 44. 2010.
5. EMA - European Medicines Agency. EPAR's assessment report of Cabometyx - Preliminary EPAR of cabozantinib for HCC. Vol. 44. 2019.
6. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2017 [Internet]. 2017. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2017>
7. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2019 [Internet]. 2019. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/afregning-og-finansiering/takster-drg/takster-2019>
8. Amgros. AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger [Internet]. 2017. Available from: [http://www.amgros.dk/media/46160/amgros-vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger\\_.pdf](http://www.amgros.dk/media/46160/amgros-vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger_.pdf)

