
OPDIVO (NIVOLUMAB)

LOKALAVANCERET ELLER METASTASERENDE UROTELIALT KARCINOM (UC)
2. LINJE

Resumé

Baggrund

Nivolumab er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 2. linje. Ca. 100 patienter kandiderer til behandling med nivolumab i den ansøgte indikation hvert år i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Bristol-Meyers Squibb.

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med vinflunin og behandling med best supportive care.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på nivolumab og vinflunin og ikke reelle aftalepriser.

Meromkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af nivolumab. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne pr. patient for behandling med nivolumab sammenlignet med vinflunin på 129.315 kr. ved nuværende listepreiser på nivolumab og vinflunin. Sammenlignes behandling med nivolumab med best supportive care, estimeres meromkostninger til at være på 265.540 kr. ved nuværende listepreiser på nivolumab.

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at tage nivolumab i brug til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom i 2. linje, vil være ca. 15,7 mio. kr. pr. år.

Konklusion

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

Amgros har allerede en aftale med Bristol-Meyers Squibb og Pierre Fabre på hhv. nivolumab og vinflunin. Aftalepriserne betyder, at de reelle meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne er lavere, end hvis analyserne foretages ved brug af AIP.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Analyseperspektiv	8
Omkostninger	8
2.2 Resultater	12
Sensitivitetsanalyser	13

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	16
Patientpopulation	16
Markedsandel	16
Resultater	16
Sensitivitetsanalyser	17

4. Diskussion	18
----------------------	-----------

Referencer	19
-------------------	-----------

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Bristol-Meyers Squibb
Handelsnavn:	Opdivo
Generisk navn:	Nivolumab
Indikation:	Blærekræft 2. linje
ATC-kode:	L01XC17

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	31-07-2017
Endelig rapport færdig:	22-09-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	53 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgros vurderer at estimater og antagelser er acceptable.	

1. BAGGRUND

Nivolumab er godkendt af Europakommissionen til behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom (UC), som er en form for blærekræft. Bristol-Meyers Squibb (BMS) er markedsføringstilladelsesindehaver af nivolumab og har den 31. juli 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling af UC i 2. linje på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, BMS har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af UC i 2. linje i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med hhv. vinflunin og best supportive care (BSC).

1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt 2.200 nye patienter med tumorer i blære og øvre urinveje, hvoraf ca. halvdelen har kræft (karcinom). Hovedparten udgøres af urotelialt karcinom (UC). Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder (Medicinrådet, 2017).

Ca. halvdelen af patienterne med UC (ca. 500-600 patienter) udvikler metastaserende UC. Heraf har ca. 80-100 patienter primær metastatisk UC. Metastaserende UC er en aggressiv kræftform, som ubehandlet har en medianoverlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever. Den relative 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % (Medicinrådet, 2017).

Patienter, der er kandidater til behandling med nivolumab, er defineret som patienter i PS 0-1 med lokalavanceret inoperabelt eller metastaserende UC, der er progredieret under eller efter platinbaseret kombinationskemoterapi eller inden for 12 måneder fra modtagelse af platinbaseret neoadjuvant eller adjuvant kombinationskemoterapi (Medicinrådet, 2017).

Ifølge Medicinrådets protokol er der årligt 80-100 danske patienter, der er egnede til behandling med nivolumab. Ifølge protokollen modtager en del af de 80-100 patienter i dag behandling med vinflunin. En del patienter tåler dog ikke behandling med vinflunin, som følge af for dårlig nyrefunktion, hvilket betyder at en andel af de 80-100 patienter ikke tilbydes anden behandling end best supportive care.

1.3 Behandling af lokalavanceret eller metastaserende urotelialt karcinom

Behandling med nivolumab

Indikation

Behandling med nivolumab til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter behandling med platinbaseret kemoterapi.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et monoklonalt antistof, som bindes til PD-1 receptorerne, og derigennem øger immunsystemets anti-cancer respons.

Dosering

Behandlingen administreres som 3mg/kg legemsvægt i.v. infusion over 60 minutter hver 2. uge.

Komparator

Vinflunin er valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1), fordi dette svarer til aktuel dansk praksis (Medicinrådet, 2017). BMS antager i indsendte analyse at 80 ud af 100 mulige patienter tåler vinflunin.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m² legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge. Ved forudgående strålebehandling bør første dosis nedsættes til 280 mg/m² (pro.medicin, 2017).

BMS antager i indsendte analyser at 20 ud af 100 potentielle patienter ikke tåler behandling med vinflunin, hvorfor BSC valgt som komparator for denne del af patientpopulationen.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter behandling med platinbaseret kemoterapi.

1.5 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol er der ikke anført en tidshorisont, som den kliniske merværdi vurderes over. AmgroS har været i dialog med Medicinrådets sekretariat om den manglende anførsel af tidshorisont og medicinrådet har efterfølgende drøftet tidshorisonten med ansøger. I de indsendte økonomiske analyser har BMS anvendt data vedr. sygdomsprogression med 14 måneders opfølgningstid og data vedr. mortalitet med 17 måneders opfølgningstid. De anvendte data er brugt til at estimere den gennemsnitlige tid til sygdomsprogression og den gennemsnitlige overlevelse. AmgroS vurderer at den anvendte tilgang er acceptabel.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med nivolumab med behandling med hhv. vinflunin og BSC. Denne analyse vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser er baseret på AIP, men Amgros har indgået rabataftaler med BMS om indkøb af nivolumab og Pierre Fabre om indkøb af vinflunin. Dette betyder, at analysens resultater ikke afspejler de reelle omkostninger, regionerne har ved indkøb af både nivolumab og vinflunin.

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

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

BMS har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med nivolumab, vinflunin og BSC. Analysen fokuserer primært på sammenligningen mellem behandling med nivolumab og vinflunin. Forskellen mellem behandling med nivolumab og BSC foretages gennem et enkelt omkostningsoverslag.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne indenfor den samme tid som studierne Check-Mate-275 og Bellmunt et al. 2009.

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

Til at beregne den gennemsnitlige varighed en gennemsnitlig patient befinder sig i hvert stadie bruges overlevelsedata for nivolumab fra CheckMate-275, og overlevelsedata for vinflunin fra Bellmunt et al. 2009.

Til at beregne den gennemsnitlige tid i PD trækkes tiden i PFS fra den samlede gennemsnitlige overlevelse. Data på PFS for en gennemsnitlig patient i behandling med nivolumab er fra CheckMate-275.

TABEL 1: GENNEMSNITLIG TID I SYGDOMSTADIER

Behandlingsregime	Gennemsnitlig tid i progressionsfrit sygdomsstadie (PFS)	Gennemsnitlig tid i progredieret sygdomsstadie (PD)	Gennemsnitlig OS
Nivolumab	4,58 måneder	4,80 måneder	9,38
Vinflunin	4,44 måneder	3,51 måneder	7,95

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

Estimering af forskelle i omkostninger ved behandling med nivolumab og BSC er sket ved en simpel pragmatisk tilgang, da der er store udfordringer ved at estimere omkostninger forbundet med BSC, da BSC ikke er specielt veldefineret, hverken i Medicinrådets protokol eller i litteraturen i øvrigt. Da man samtidig må antage, at de omkostninger, der er forbundet med BSC i store træk også vil skulle afholdes for patienter, der behandles med nivolumab, har BMS antaget, at meromkostningerne ved behandling med nivolumab kan defineres som

omkostninger forbundet med anskaffelse af nivolumab, administration af lægemidlet og monitorering af behandlingen.

Amgros' vurdering

Amgros har gjort BMS opmærksom på, at den oprindelige kildeangivelse på de medsendte overlevelsesdata var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet og en ny analyse blev sendt til Amgros.

Tidshorisonten, der er defineret af opfølgningstiden i CheckMate-275 og Bellmunt et al. 2009, giver visse begrænsninger i at vurdere de mere langsigtede økonomiske konsekvenser ved behandlingen af UC. Den forlængede overlevelse, der er forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med behandling med vinflunin, vil naturligt resultere i højere omkostninger, der ligger ud over tidshorisonten for analysen. Samlet set vurderer Amgros dog, at de ca. 17 måneders opfølgningstid er et acceptabelt valg. Amgros vurderer desuden at den overordnede modtilgang er acceptabel.

Analyseperspektiv

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger, men ikke patient- og pårørendetid.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer. BMS har dog udeladt omkostninger til patient- og pårørendetid. Dette påvirker imidlertid kun resultatet i meget lav grad. Tidshorisonten er ikke fastsat i Medicinrådet i protokollen og analysens tidshorisont er derfor valgt af BMS efter protokollen er publiceret efter dialog med Medicinrådet. Amgros vurderer, at den valgte tidshorisont er tilstrækkelig.

Amgros vurderer at analysens perspektiv er acceptabel.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan BMS har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, monitorering af behandlingen, øvrig behandling, transport, patient- og pårørendetid og bivirkninger. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Da nivolumab allerede er i lægemiddeltaksten anvendes AIP-priser i den indsendte analyse. I den indsendte analyse har BMS fratrukket 20 % fra AIP med begrundelsen at moms skal trækkes fra. Da den danske AIP allerede er ex moms har Amgros korrigeret dette.

Behandling med nivolumab administreres som 3mg/kg legemsvægt i.v. infusion over 60 minutter hver 2. uge.

Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m² legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge.

BMS antager på baggrund af dialog med en ekspert, at en gennemsnitlig patient vejer 76,5 kg. BMS antager i et uddybende svar til Amgros at en gennemsnitlig patient er 180 cm høj. Til beregning af dosis for vinflunin anvendes DuBois formel ($0,007184 * \text{højde}^{0,725} * \text{vægt}^{0,425}$).

BMS medregner ikke spild for hverken nivolumab og vinflunin.

Behandling med nivolumab sker i studierne indtil patienten oplever sygdomsprogression. For nivolumab er gennemsnitlig tid til PFS på 4,58 mdr. og for vinflunin er den gennemsnitlige tid til PFS på 4,44 mdr.

TABEL 2: ANVENDT DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER I INDSENDT ANALYSE

Lægemiddel	Hypighed	Dosis pr. behandling	Antal doser	Pris, AIP (31.8), kr. ¹
Nivolumab	Hver 2. uge	229,5 mg	9,964	237.943
Vinflunin	Hver 3. uge	626,8 mg	6,433	141.063

Amgros' vurdering

Amgros har på baggrund af den oprindelige ansøgning fra BMS bedt om at få uddybet baggrunden for doseringen af vinflunin, da denne oprindeligt ikke var beskrevet. BMS har svaret tilfredsstillende på Amgros' henvendelse og korrigerede i samme ombæring doseringen af vinflunin. Amgros vurderer dog, at den anvendte dosering af vinflunin i den eftersendte analyse er for høj, da der regnes med en gennemsnitlig højde på 180 cm. Amgros tager i stedet udgangspunkt i data om danskernes gennemsnitlige højde og vægt fra Statens Institut for Folkesundhed til beregning af doseringen for både nivolumab og vinflunin. Statens Institut for Folkesundheds estimerer danskernes gennemsnitlige højde til at være 173 cm og danskernes gennemsnitlige vægt til at være 75,6 kg. (Statens Institut for Folkesundhed, 2005). Estimerne for gennemsnitlig højde og vægt er desuden anvendt en række behandlingsvejledninger fra RADS.

Den korrigerede dosis, som anvendes fremadrettet, kan ses i tabellen nedenfor.

TABEL 3: KORRIGERET DOSERING OG LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER

Lægemiddel	Hypighed	Dosis pr. behandling	Antal doser	Pris, AIP (31.8), kr. ¹
Nivolumab	Hver 2. uge	226,8 mg	9,96	235.144
Vinflunin	Hver 3. uge	606,0 mg	6,43	136.376

Administration

Begge lægemidler administreres intravenøst så forskellen mellem administrationsomkostninger udgøres i forskellen i antallet af besøg. Da nivolumab skal gives hver 2. uge og vinflunin hver 3. uge, og da den gennemsnitlige tid til progredieret sygdom og dermed ophør af behandlingen er marginalt længere for patienter, der modtager nivolumab, er forskellen i antal administrationsbesøg på 3,53 besøg.

BMS har værdisat en enkelt administration ved DAGS-taksten BG50A på 672 kr. tillagt omkostningen ved to sygeplejersketimer, da BMS ikke mener at i.v. behandling opfanges tilstrækkeligt ved BG50A.

Amgros' vurdering

Amgros har spurgt ind til baggrunden for værdisætningen af enhedsomkostningen. BMS mener, at der er tale om en høj værdisætning, hvilket Amgros ikke er enige i. Ved cancerbehandling tilføjes diagnosekoden DG30L vanligvis til taksten for et ambulant besøg BG50A. Denne praksis er i tråd med tidligere studier som fx Jan Sørensen's analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin fra 2014 (Sørensen, 2014). Amgros har derfor korrigeret estimatet for administrationen af både nivolumab og vinflunin. Da begge lægemidler administreres intravenøst påvirkes resultatet i mindre grad, da det kun er forskellen i antal administrationer, der driver forskellen i administrationsomkostningerne behandlingerne imellem.

Monitorering

Ressourceforbruget forbundet med monitoreringen af behandlingerne er estimeret af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket ved hjælp af priser på tests fra overenskomsten med mellem PLO og RLTN.

¹ Medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Amgros har spurgt ind til baggrunden for værdisætningen af ressourceforbruget og har fået en tilfredsstillende forklaring, hvorfor Amgros vurderer at monitoreringsomkostningerne er acceptable.

Monitoreringsomkostningerne er desuden af minimal betydning for det samlede resultat af analysen.

Øvrig behandling før og efter sygdomsprogression

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

Ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling er estimeret af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster samt overenskomsten med mellem PLO og RLTN. Værdisætningen af enhedsomkostninger er ens for sygdomsstadierne, men ressourceforbruget i PD er højere end i PFS.

TABEL 4: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER FOR ØVRIG BEHANDLING

Ressource	Kr.	Takst	Kilde
PFS/PD – Specialistbesøg	1.891	DRG30L (Adiag DC679X, BVAA91))	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
PFS/PD – CT-scanning hos radiolog	5.063	Ydelsesnummer 5010, CT-scanning af abdomen med intravenøst kontraststof	Lægeforeningen (2017)
PFS/PD - Strålebehandling	3.489	Gruppe 2708: Strålebehandling, konventionel, 1 fraktion (trimpkt. Antal 4 sengedage)	Sundhedsdatastyrelsen, 2017
PFS/PD – Indlæggelse på onkologisk afdeling, 5 dage	20.973	DRG1133 (Adiag: DC679X; 1. Proc:BOQA05)	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017

Da tiden til PFS er meget ens de to sammenlignede behandlinger imellem, er det altså ikke sygdomsstadiet PFS, der medfører store forskelle i omkostninger, men derimod tiden i PD, da denne gennemsnitligt er længere hos patienten, der modtager behandling med nivolumab, grundet den forlængede overlevelse.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af omkostningerne til øvrig behandling er acceptabel.

Patient- og pårørendetid og transport

BMS har ikke inkluderet omkostninger forbundet med den tid patienterne bruger på at modtage behandling. Dette på trods af at det er et krav at patienter og evt. pårørendes tid medregnes i analyserne.

Amgros har derfor tilføjet patient- og pårørendeomkostninger estimeret i tabellen nedenfor til analysens resultater. Infusionstiden er taget fra produkternes SmPC, transporttiden er antaget ud fra en konservativ betragtning og en enhedsomkostning på 180 kr./timen, der stammer fra Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger, er anvendt.

TABEL 5: VÆRDISÆTNING AF PATIENTTID

Lægemiddel	Infusionstid	Transporttid	Antal doser	Patient- og pårørendeomkostninger, kr.
Nivolumab	60 min	30 min	9,964	2.690
Vinflunin	20 min	30 min	6,433	965

Amgros er klar over, at tilføjelsen af omkostningerne forbundet med patienttid ikke betyder meget for analysens samlede resultater. I Amgros' retningslinjer fremgår der dog eksplicit, at patienttid skal medtages, for at tage højde for de besværligheder patienter og deres pårørende må igennem ved særligt tidskrævende behandlingsregimer. Derfor har Amgros valgt at medregne omkostninger forbundet med patienttiden alligevel.

Transportomkostninger på 100 kr. pr. hospitalsbesøg er inkluderet i analysen, hvilket er tråd med Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger.

Bivirkninger

BMS har fundet frekvenserne af bivirkninger som følge af behandlingerne i Glasky 2016 og CA209-275 for behandling med nivolumab og Bellmunt 2009 for behandling med vinflunin. Vurderingen af hvor mange af disse bivirkninger, der reelt er behandlingskrævende, er foretaget af to navngivne danske overlæger på to forskellige onkologiske afdelinger. Værdisætningen af dette ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel.

2.2 Resultater

Som beskrevet i ovenstående afsnit, mener Amgro's i store træk, at analysen er fornuftigt opbygget og estimerer af ressourceforbrug og værdisætning af dette er sket i tråd med Amgro's retningslinjer.

Amgro's har foretaget enkelte justeringer af indsendte analyse. Alle er gennemgået i foregående afsnit. Opsummeret er justeringerne følgende:

- Lægemedelprisen er tillagt 25 %, da BMS i den oprindelige analyse havde fratrukket 20 % af AIP for at fjerne momsen. Da AIP i Danmark er ex moms korrigeres dette tilbage.
- Doseringen af nivolumab og vinflunin er justeret så de stemmer overens med en gennemsnitlig danskers højde og vægt (Statens Institut for Folkesundhed, 2005).
- Administrationsomkostningerne er justeret, da diagnosekoden DG30L (cancer) er tilføjet.
- Omkostninger forbundet med den tid patienten bruger på infusion af lægemidlerne er tilføjet.

Alle justeringer, undtaget problematikken om moms på AIP, har en mindre betydning for analysens samlede resultater. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model efter ovenstående fire justeringer er foretaget.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med nivolumab i stedet for vinflunin er på 129.315 kr., ved AIP.

De gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med nivolumab i stedet for BSC er på 265.540 kr., ved AIP.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer i de forskellige behandlingsarme.

TABEL 6: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, GENNEMSNITSOMKOSTNINGER PR. PATIENT

Behandling	Omkostningselement	Omkostninger kr.
Nivolumab	Nivolumab, AIP	237.943
	Administration	29.443
	Monitorering	953
	Øvrig behandling indtil progression	20.751
	Øvrig behandling efter progression	93.796
	Patient- og pårørendetid og transport	4.313
	Bivirkninger	95
	Behandling med nivolumab i alt	384.496
Vinflunin	Vinflunin, AIP	138.211
	Administration	19.009
	Monitorering	1.864
	Øvrig behandling indtil progression	20.096
	Øvrig behandling efter progression	68.574
	Patient- og pårørendetid og transport	2.110
	Bivirkninger	7.152
	Behandling med vinflunin i alt	255.181
BSC	Behandling med BSC i alt	118.956
Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. vinflunin		129.315
Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. BSC		265.540

Sensitivitetsanalyser

BMS har leveret en sensitivitetsanalyse, hvor alle ressourcer undtaget lægemidlerne værdisættes hhv. 20 % højere og 20 % lavere end i standardanalysen. Sensitivitetsanalyserne peger på, at værdisætningen af administrationsomkostninger og omkostninger til øvrig behandling har en mindre betydning for de meromkostninger, der er forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med vinflunin. Værdisætningen af monitoreringsomkostninger, bivirkningsrelaterede omkostninger og omkostninger til transport er af meget lille betydning for resultatet.

Amgros vurderer, at den indsendte sensitivitetsanalyse afdækker de fleste elementer af analysen tilstrækkeligt, og at der ikke er forbundet stor usikkerhed med disse elementer.

Hvad der til gengæld betyder meget for analysens resultater, er prisen på og doseringen af nivolumab og vinflunin samt behandlingens længde. Amgros har derfor foretaget yderligere to sensitivitetsanalyser. Én analyse

afdækker konsekvenserne ved, at den faktiske behandlingstid med nivolumab forøges med to måneder. En anden analyse afdækker hvad en lavere pris på nivolumab betyder for meromkostningerne.

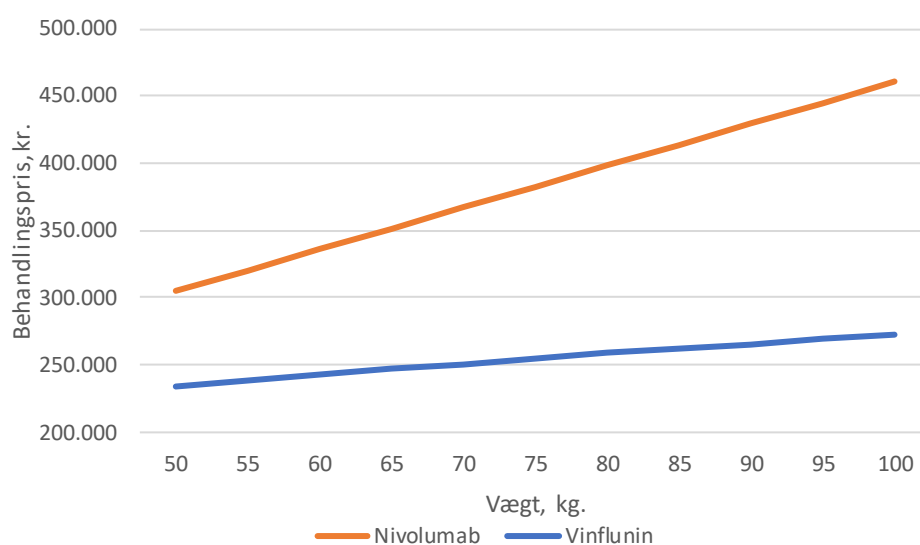
I indsendte analyse beregnes den tid patienterne er i behandling på baggrund af data fra studierne. I klinisk praksis er der ofte ikke på samme måde, som der er i kliniske studier, fastsat skarpe kriterier for hvornår behandlingen afbrydes, hvilket heller ikke er tilfældet i behandlingen med PD-1 hæmmere. Amgros mener derfor, at det er sandsynligt, at den gennemsnitlige behandlingstid for nivolumab kan være længere end de i gennemsnit ca. 4,6 måneder, som ligger til grund for analysens resultater. Amgros har derfor foretaget en sensitivitetanalyse, hvor den gennemsnitlige behandlingstid er forlænget med to måneder. I sensitivitetanalysen ændres ikke på den gennemsnitlige samlede overlevelse hos patienter i behandling med nivolumab. Resultaterne af sensitivitetanalysen er altså et udtryk for et scenarie, hvor tiden i PFS er forlænget to måneder og tiden i PD er forkortet to måneder sammenholdt med en gennemsnitlig patient i behandling med vinflunin og BSC. Omkostningerne forbundet med behandling med vinflunin og BSC holdes konstante. Analysen illustrerer, at hvis behandlingen med nivolumab forlænges med to måneder stiger meromkostningerne med 86.163 kr. svarende til en stigning på 67 % for sammenligningen med vinflunin og 32 % for sammenligningen med BSC. Resultaterne af sensitivitetanalysen kan ses i tabellen nedenfor.

TABEL 7: SENSITIVITETSANALYSE. BEHANDLING MED NIVOLUMAB FORLÆNGET MED 2 MÅNEDER

	Omkostninger kr.
Behandling med nivolumab i alt	470.658
Behandling med vinflunin i alt	255.181
Behandling med BSC i alt	118.956
Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. vinflunin	215.478
Meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab vs. BSC	351.702

Da både nivolumab og vinflunin doseres vægtafhængigt (vinflunin dog efter overfladeareal), kan det være interessant at illustrere betydningen af, at patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger. Analysen tager udgangspunkt i en gennemsnitlig dosis beregnet ud fra en gennemsnitlig kropsvægt på 75,6 kg. (jf. (Statens Institut for Folkesundhed, 2005), men i figuren nedenfor illustreres betydningen af patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger.

FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, KR.



Patientens vægt påvirker i høj grad de samlede behandlingsomkostninger med især nivolumab. Jo højere vægt patienten har, desto mere stiger meromkostningerne forbundet med behandling med nivolumab sammenlignet med behandling med vinflunin.

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Patientpopulation

Den indsendte analyse af budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling i 2. linje til patienter med UC bygger på antagelsen fra Medicinrådets protokol om, at 100 patienter om året potentielt kan modtage behandling med nivolumab. BMS har på denne baggrund valgt at antage, at 80 af disse patienter i dag er i behandling med vinflunin, og 20 patienter ikke tåler vinflunin, og derfor kun modtager BSC. BMS anlægger en konservativ tilgang til at estimere patientpopulationen i tilfælde af, at nivolumab ikke anbefales som standardbehandling, da BMS i et sådant scenarie antager, at ingen patienter behandles med nivolumab.

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation

BMS har taget udgangspunkt i populationsstørrelsen defineret i Medicinrådets protokol, hvilket er i tråd med Amgros' retningslinjer. Antagelsen om at 80 af de 100 i dag modtager behandling med vinflunin, og 20 kun får BSC, bygger ifølge BMS på ekspertudsagn fra danske klinikere. Amgros vurderer, at antagelsen om fordelingen af patienter er plausibel, men da der er en vis usikkerhed forbundet med estimatet afdækkes budgetkonsekvenserne ved alternative fordelinger af patienter i en sensitivitsanalyse senere i afrapporteringen.

Markedsandel

BMS har anlagt en konservativ tilgang til markedsoptag ved at antage en 100 % markedsandel for nivolumab allerede første år, ved anbefaling som standardbehandling.

Amgros' vurdering af estimeret markedsandel

Amgros vurderer, ligesom BMS, at det er mere sandsynligt med et gradvist markedsoptag af nivolumab efter en anbefaling som standardbehandling. Ved et mere gradvist markedsoptag vil budgetkonsekvenserne være lavere end i analysen. Ift. estimeret markedsoptag er Amgros derfor enig med BMS om at der er tale om en konservativ tilgang.

Resultater

BMS har indsendt en version af budgetkonsekvensanalysen, hvor alle omkostningerne pr. patient afholdes indenfor ét år. Denne tilgang finder Amgros bedst til at illustrere budgetkonsekvenserne ved anbefaling af nivolumab som standardbehandling. Da der antages 100 % markedsoptag allerede første år, og da den gennemsnitlige periode omkostningerne er estimeret over er under ét år, er der allerede opnået steady state i modellen første år. Derfor er det ikke nødvendigt at præsentere udviklingen i budgetkonsekvenser over tid, da disse ifølge indsendte model ikke vil stige.

Budgetkonsekvenserne estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (100 patienter, heraf 80 i behandling med vinflunin og 20 i behandling med BSC ved nej til ibrugtagning som standardbehandling), og 100 % markedsoptag allerede første år, til at være på 15,7 mio. kr. om året.

Amgros vurderer, at de estimerede budgetkonsekvenser er plausible, men beskriver i følgende afsnit konsekvenserne af en alternativ fordeling af den behandling patientpopulation modtager og effekten af to måneders længere behandlingstid med nivolumab på budgetkonsekvenserne.

Sensitivitetsanalyser

Hvordan den nuværende population af 100 patienter fordeler sig mellem patienter, der modtager behandling med vinflunin, og patienter, der kun modtager BSC, har en vis betydning for de budgetkonsekvenser, som ibrugtagning af nivolumab som standardbehandling vil have. Da meromkostningerne ved behandling med nivolumab sammenlignet med BSC naturligt er større end meromkostningerne sammenlignet med vinflunin, vil budgetkonsekvenserne være større jo højere andelen af patienter, der i dag modtager BSC, er. Antages fordelingen af de nuværende 100 patienter eksempelvis at være 50 i behandling med nivolumab og 50 der modtager BSC vil de estimerede budgetkonsekvenser øges fra 15,7 mio. kr. om året til 19,7 mio. kr. om året.

Hvis behandlingslængden med nivolumab forøges med 2 mdr., som i sensitivitetsanalysen præsenteret i tabel 7 har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra 15,7 mio. kr. om året til 24,9 mio. kr. om året i base case scenariet.

Konsekvenserne på budgetkonsekvenserne ved alternativ fordeling af hvordan patientpopulationen behandles ved et nej til nivolumab som standardbehandling og ved en længere behandlingslængde end de ca. 4,6 måneder i gennemsnit, er illustreret i tabel 8 nedenfor.

TABEL 8: BUDGETKONSEKVENSER AFHÆNGIG AF ANTAL PATIENTER I BEHANDLING MED HHV. VINFLUNIN OG BSC

	Base case behandlingslængde	Behandlingslængde +2 mdr.
80 patienter vinflunin / 20 patienter BSC	15.656.005 ¹	24.866.644
70 patienter vinflunin / 30 patienter BSC	17.018.257	26.526.082
60 patienter vinflunin / 40 patienter BSC	18.380.509	28.185.519
50 patienter vinflunin / 50 patienter BSC	19.742.761	29.844.956

¹ Base case

Amgros mener, som tidligere nævnt, at den indsendte budgetkonsekvensanalyse er plausibel, men har med ovenstående sensitivitetsanalyse forsøgt at afdække evt. budgetmæssige konsekvenser ved ændringen af de parametre, der har størst indflydelse på resultatet af budgetkonsekvensanalysen.

4. DISKUSSION

BMS' ansøgning vedrører en indikationsudvidelse på et lægemiddel, hvor Amgros og BMS allerede har indgået en aftale, som giver Amgros rabat på lægemidlet ift. AIP. Den reelle aftalepris har karakter af en ikke-offentliggjort pris og kan derfor ikke anvendes i denne afrapportering. Foretages analyserne i denne afrapportering med aftalepriser i stedet for AIP vil resultat være reducerede meromkostninger pr. patient ved behandling med nivolumab. De reducerede meromkostninger betyder derfor også reducerede budgetkonsekvenser.

Selvom de indsendte analyser er af tilfredsstillende karakter, er der visse usikkerheder forbundet med de fundne resultater. De faktorer, der har størst påvirkning på resultaterne, er, udover prisen på lægemidlerne, behandlingstiden. I analyserne anvendes tid i PFS som mål for behandlingstiden, da det er denne behandlingsperiode, der er anvendt i studierne. I dansk klinisk praksis vil der næppe være tale om ligeså veldefinerede mål, som der er i de kliniske studier, for hvornår en behandling afsluttes. Dette kan reelt betyde, at patienter i praksis vil modtage behandling i længere tid end den periode, der ligger til grund for beregningen af den gennemsnitlige behandlingsperiode på ca. 4,6 måneder for nivolumab og 4,4 måneder for vinflunin, der anvendes i de gennemgåede analyser. Dette kan have betydelige konsekvenser for både meromkostninger og budgetkonsekvenser.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Det er sandsynligt, at meromkostningerne for nivolumab vil være højere i praksis, men Amgros vurderer alligevel, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

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

REFERENCER

- Bellmunt, J., Théodore, C., Demkov, T., Komyakov, B., Sengelov, L., Daugaard, G., . . . von der Maase, H. (2009). Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J. Clin. Oncol.*, 27(27), 4454–4461. Hentet 7. 9 2017
- Bristol-Meyers Squibb. (2016). *Final Clinical study Report CA209275*.
- Galsky, M. D., Retz, M., Siefker-Radtke, A. O., Baron, A., Necchi, A., Bedke, J., . . . Bracarda, S. (1 October 2016). Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: Results from the phase II CheckMate 275 study. *Annals of Oncology*, Volume 27, Issue suppl_6.
- Lægeforeningen. (2017). *Honorartabel*. Hentet fra <http://drgservice.ssi.dk/grouper/Modules/Home/>
- Lægemiddelstyrelsen. (2017). *Medicinpriser*. Hentet fra www.medicinpriser.dk
- Medicinrådet. (2017). *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nivolumab til behandling af urotelialt karcinom*.
- pro.medicin. (30. 8 2017). *Javlor® vinflunin*. Hentet fra <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4856>
- Statens Institut for Folkesundhed. (2005). *Sundheds- og sygelighedsundersøgelsen*.
- Sundhedsdatastyrelsen. (2017). *Interaktiv DRG*. Hentet fra <http://drgservice.ssi.dk/grouper/Modules/Home/>
- Sørensen, J. (2014). *Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft*. Odense: SDU.

