
XERMELO (TELOTRISTAT)

KARCINOID SYNDROM HOS PATIENTER MED
NEUROENDOKRINE TUMORER

Resumé

Baggrund

Telotristat ethyl (Xermelo) er indiceret til behandling af karcinoid syndrom (KS) diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig. Ca. 10 nye patienter per år kandididerer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Ipsen.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med telotristat ethyl (Xermelo) til følgende population:

- P1: NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af telotristat ethyl (Xermelo) sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er telotristat ethyl (Xermelo) forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 48.500 kr. sammenlignet med behandling med SOC.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af telotristat ethyl (Xermelo) som standardbehandling vil være 1,46 mio. kr. år 1, 0,06 mio. kr. år 2, 0,26 mio. kr. år 3 og 0,45 mio. kr. år 4 og efterfølgende år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med telotristat ethyl (Xermelo) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives hovedsagligt af lægemiddelomkostningerne til telotristat ethyl (Xermelo).

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af karcinoid syndrom	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
Omkostninger	7
2.2 Resultater	12
Resultat af omkostningsanalyse	12
Sensitivitetsanalyser	12
3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	14
Patientpopulation og markedsandel	14
Sensitivitetsanalyser	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.
4. Diskussion	16
Referencer	17
Bilag	18
Bilag 1: Ressourceforbrug af DRG-takster over 12 måneder for hhv. kontrol og ikke-kontrol	18

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Ipsen
Handelsnavn:	Xermelo
Generisk navn:	Telotristat
Indikation:	Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin- analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig.
ATC-kode:	A07XA05

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgro:	15-03-2018
Endelig rapport færdig:	16-03-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	XX dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig

Priser

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.

Anbefalingerne i Amgro's beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1. BAGGRUND

Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom (KS) diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig. Ipsen (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Xermelo og har den 15.03.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Xermelo som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af patienter med karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgro, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgro's 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 karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Xermelo som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Xermelo med behandling med standardbehandling (SOC), bestående af SSA behandling.

1.2 Patientpopulation

NET forekommer relativt sjældent; ifølge fagudvalget med cirka 500 nye tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, formentlig grundet bedre diagnosticering. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008(1). NET kan inddeles i ikke-fungerende eller fungerende tumorer afhængigt af deres hormonproduktion, som kan give specifikke symptomer. Ved fungerende tumorer kan der udvikles karcinoid syndrom. Syndromet optræder oftest, når der findes levermetastaser. Ifølge fagudvalget forekommer dette primært hos patienter med tyndtarms-NET, mens det kun meget sjældent ses ved lunge- eller pancreas-NET. Fagudvalget estimerer, at 20 - 40 % af patienter med tyndtarms-NET udvikler karcinoid syndrom. Fagudvalget estimerer, at prævalensen for karcinoid syndrom i Danmark er cirka 100-150 patienter, og at incidensen er cirka 25-35 patienter om året. Karcinoid syndrom forårsages af frigivelsen af serotonin og tachykininer fra levermetastaserne, hvilket øger tarmbevægelserne og udvider blodkarrene. Dette medfører hyppige, vandtynde diarréer samt flushing, dvs. rødmen i ansigtet og øvre del af brystkassen, og i sjældne tilfælde hjertelidelser og astma-lignende symptomer. Karcinoid syndrom er en livslang tilstand for de fleste patienter, da mindre end 5 % bliver helbredt(2).

1.3 Behandling af karcinoid syndrom

Målet med behandling af karcinoid syndrom ved NET-patienter er primært symptomlindring. Kurativ kirurgi bør altid overvejes, men er sjældent en mulighed. Patienterne behandles derfor primært symptomlindrende med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA), som ligeledes har en anti-tumoral effekt. RADS har i 2016 lige-stillet de to LA-SSA produkter lanreotid ATG og octreotid LAR til patienter med tyndtarms-NET. Fagudvalget vurderer, at ca. 10 patienter med karcinoid syndrom ikke er velreguleret på LA-SSA behandling om året. Fagudvalget fremhæver, at den valgte behandling i disse tilfælde er baseret på en individuel vurdering af den enkelte patient, herunder sygdoms- og symptombyrden, hvorfor der ikke findes en standardiseret behandlingsalgoritme i Danmark. Nedenfor beskrives hvilke behandlingsmuligheder, der findes i Danmark. Ved manglende symptomlindrende effekt af behandling med LA-SSA er der kun begrænsede behandlingsmuligheder, under forudsætning af at anden relevant symptomatisk behandling er forsøgt (eksempelvis kolestyramin, pancreasenzymsubstitution, loperamid og loperfrøskaller). Korttidsvirkende anti-diarré produkter anvendes desuden ofte af patienter med karcinoid syndrom(2).

Behandling med Xermelo

Indikation

Xermelo er indiceret til behandling af karcinoid syndrom diarré i kombination med somatostatin-analog (SSA) af voksne, hvor SSA behandling alene ikke er tilstrækkelig(3).

Virkningsmekanisme

Telotristat ethyl er en tryptophan hydroxylase (TPH) hæmmer. TPH er det hastighedsbestemmende enzym i serotonin syntesen. Ved hæmning af TPH reducerer telotristat produktionen af serotonin, hvilket lindrer symptomer forbundet med karcinoid syndrom(3).

Dosering

Telotristat ethyl gives i tabletform, 250 mg, 3 tabletter dagligt, i kombination med LA-SSAs. Telotristat ethyl er beregnet til længerevarende systemisk terapi(3).

Komparator

Tabel 1: Definerede subpopulationer og komparatorer

Population	Komparator
P1: NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling	SOC*

*SOC er defineret som placebo i kombination med LA-SSA behandling

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- NET-patienter med karcinoid syndrom, som ikke er velreguleret ved LA-SSA-behandling

1.5 Tidshorisont

Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi over en tidshorisont på 12 uger, men da behandlingen er kontinuerlig evalueres omkostningerne forbundet med behandling med Xermelo over 12 måneder.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med Xermelo med behandling med SOC. Analysen vurderes i følgende afsnit.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med Xermelo sammenlignet med SOC over 1 år. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt på sygehusene til behandling af KS patienter, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet, løbende kontroller på sygehuse og bivirkningsrelaterede omkostninger i almen praksis samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

Analysen er baseret på, at alle patienter behandles fra dag 1 og fortsætter denne behandling i en 1-årsperiode. Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimeringen af de behandlingsrelaterede omkostninger, bygger på et svensk observationelt retrospektivt registerstudie, udført af et konsulentfirma på vegne af ansøger. Studiet undersøger ressourceforbrug, herunder forbrug af lægemidler, og omkostninger forbundet med kontrolleret og ukontrolleret karcinoid syndrom pga. gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i patienter diagnosticeret med GEP-NET grad 1-2 i Sverige mellem 2005 og 2013. Ressourceforbruget for kontrol og ikke-kontrol er baseret på forskellige faser for de samme patienter på forskellige tidspunkter. Studiet anvender individuelle patientdata fra flere nationale registre til identificering af patienter, diagnoser, udskrevet lægemidler og omkostninger ved kontakt med hospital. Størstedelen af patienterne var tyndtarms-NET. Ressourceforbrug og omkostninger blev vurderet 8 måneder før og efter at patienternes karcinoid syndrom blev ukontrolleret ved SSA behandling. Studiet værdisætter hospitalsomkostninger gennem svenske DRG-takster, som ansøger har konverteret til tilsvarende danske DRG-takster.

Patienttid og transport er værdisat gennem enhedsomkostninger fra Amgros' vejledning for værdisætning af enhedsomkostninger.

Ressourceforbrug og estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorisont og den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Omkostninger

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

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriiser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de analyserede lægemidlers administrationsformer og AIP pris per pakning af disse.

Tabel 2: Inkluderede lægemidlers pakningsstørrelse, styrke og pakningspris, AIP.

Behandlingsregime	Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris, AIP
Telotristat ethyl	Xermelo, 250 mg	250 mg	90 tabletter	9.500,00
SSA	Sandostatin Lar, 10 mg	10 mg	1 hætteglas	5.518,97

	Sandostatin Lar, 20 mg	20 mg	1 hætteglas	7.359,98
	Sandostatin Lar, 30 mg	30 mg	1 hætteglas	9.198,91
	Octreotide "Hospira", 100 mikrog/ml	100 mikrogram/ml	5 ml	336,00
	Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	200 mikrogram/ml	5 ml	693,00
	Ipstyl Autogel, 60 mg	60 mg	1 stk.	6.600,00
	Ipstyl Autogel, 90 mg	90 mg	1 stk.	8.910,00
	Ipstyl Autogel, 120 mg	120 mg	1 stk.	11.220,00
Diarre behandling	Opium "NMI", 10 mg/ml	10 mg/ml	3 x10 ml	945,13
	Imodium, 2 mg	2 mg	100 tabletter	281,65

Som tidligere beskrevet baserer ansøger forskellen i anvendelsen af lægemidler for patienter med karcinoid syndrom i hhv. kontrol og ikke-kontrol gennem et svensk observationelt studie. Studiet estimerer forbruget af lægemidler beskrevet i tabel 2 over en periode på 8 måneder i hhv. kontrol eller ikke-kontrol, ansøger har anvendt dette estimat til at estimere det månedlige forbrug per karcinoid status, og multipliceret dette for at finde et estimat for 12 måneder (illustreret i tabel 3). Ikke-kontrolleret karcinoid syndrom er determineret ved en 25% dosis eskalering fra baseline, som vedholdes over 4 måneder. Start datoen for den ikke-kontrollerede periode blev defineret ved køb af anti-diarre terapi, SSA rescue behandling, lever targeteret terapi eller hoveddiagnosekoder for karcinoid syndrom.

Overordnet er patienterne i ikke-kontrolgruppen forbundet med højere forbrug af lægemidler, særligt SSA, sammenlignet med gruppen som er i kontrol (tabel 3).

Ansøger antager at behandling med telotristat ethyl (Xermelo) medvirker et forbrug af øvrige lægemidler tilsvarende patienter hvis karcinoide syndrom er i kontrol, hvorfor telotristat ethyl behandling tillægges kontrol-armen.

Tabel 3: Forskel på lægemiddelforbrug mellem karcinoid syndrom status over 12 måneder

Behandlingsregime	Lægemiddel	Forbrug år 1	
		Kontrol	Ikke-kontrol
Telotristat ethyl	Xermelo, 250 mg	12,17	0
SSA	Sandostatin Lar, 10 mg	0,05	0,02
	Sandostatin Lar, 20 mg	3,80	3,33
	Sandostatin Lar, 30 mg	3,98	5,56
	Octreotide "Hospira", 100 mikrog/ml	1,64	3,00
	Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	0,00	7,13
	Ipstyl Autogel, 60 mg	1,76	1,20

	Ipstyl Autogel, 90 mg	1,34	1,17
	Ipstyl Autogel, 120 mg	1,24	2,30
Diarre behandling	Opium "NMI", 10 mg/ml	0,02	0,16
	Imodium, 2 mg	2,33	3,89

Multipliseres ressourceforbrug for kontrol i tabel 3 med priserne i tabel 2 findes lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med telotristat ethyl (Xermelo) over 12 måneder. Multipliseres ressourceforbrug for ikke-kontrol i tabel 3 med priserne i tabel 2 findes lægemiddelomkostningerne forbundet med behandling med SOC over 12 måneder.

Behandlingsregime	Lægemiddel	Lægemiddelomkostninger 12 måneder	
		Telotristat ethyl	SOC
Telotristat ethyl	Xermelo, 250 mg	115.583,33	0,00
SSA	Sandostatin Lar, 10 mg	258,70	129,35
	Sandostatin Lar, 20 mg	27.944,92	24.494,93
	Sandostatin Lar, 30 mg	36.651,91	51.097,07
	Octreotide "Hospira", 100 mikrog/ml	551,25	1.008,00
	Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	0,00	4.937,63
	Ipstyl Autogel, 60 mg	11.601,56	7.889,06
	Ipstyl Autogel, 90 mg	11.903,20	10.441,41
	Ipstyl Autogel, 120 mg	13.937,34	25.770,94
Diarre behandling	Opium "NMI", 10 mg/ml	22,15	155,06
	Imodium, 2 mg	655,50	1.096,45
Total		219.109,87	127.019,90

Amgros' vurdering

Doseringen af de pågældende lægemidler baseres på en svensk opgørelse af lægemiddelforbrug, hvilket virker plausibelt i mangel af danske data. Anvendelsen af SSA lægemidler formodes at være forskellig fra Sverige og Danmark pga. nuværende RADS lægemiddelrekommendation, som anbefaler Ipstyl Autogel som førstevalg(4). Forskellen vurderes dog at have begrænset indflydelse på det endelige resultat.

Amgros vurderer, at anvendt dosering og beregninger af lægemiddelomkostningerne er acceptable.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har opgjort hospitalsomkostninger baseret på DRG-takster. Ressourceforbruget for stadierne kontrol og ikke-kontrol har ansøger opnået gennem forbruget af DRG-koder i det tidligere nævnte svenske observationelle studie. Ansøger har konverteret svenske DRG/DAGS-koder til danske DRG/DAGS-koder, hvor en direkte konvertering var muligt. Såfremt en direkte konvertering ikke var mulig anvendte, anvender ansøger den bedst

lignende takst. Ansøger har primært anvendt DRG 2018 takster og suppleret med DAGS 2017 takster for ambulante takster. De anvendte DAGS 2017 takster er ikke diskonteret, hvorfor Amgros har justeret dette. I alt identificerede ansøger ressourcetræk relateret til 27 forskellige DRG/DAGS-takster. I tabel 5 præsenteres de mest relevante takster, som påvirker omkostningerne med minimum 1%. En fuld list over takster kan ses i bilag 1.

Tabel 5: Ressourceforbrug af de 8 mest betydende DRG-takster over 12 måneder pr. patient.

DRG- takst	Telotristat ethyl (kontrol)	SOC (Ikke-kontrol)
06MA01: Ondartede sygdomme i fordøjelsesorganerne m. kompl. bidiag., pat. mindst 18 år	0,422	0,867
06MP10: Større operationer på tyndtarm og tyktarm m. kompl. bidiag.	0,070	0,047
06MP14: Operationer for sammenvoksninger i bughulen	0,000	0,070
07MP01: Bugspytkirtel- og leveroperationer samt udredning for levertransplantation	0,000	0,047
07MP07: Fjernelse af galdeblære, åben kirurgi	0,000	0,023
07MP09: Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel	0,094	0,188
17MP13: Operationer ved lymfom og ikke-akut leukæmi, pat. mindst 18 år, m. kompl. bidiag.	0,000	0,023
27MP05: Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	0,094	0,188

Som det fremgår af tabel 5 er SOC forbundet med et højere ressourcetræk af samtlige takster, hvilket bevirker at SOC er forbundet med højere hospitalsomkostninger, som illustreret i tabel 6.

Tabel 6: Omkostninger forbundet med de 8 mest betydende DRG-takster over 12 måneder pr. patient.

DRG- takst	Telotristat ethyl (kontrol)	SOC (Ikke-kontrol)
06MA01: Ondartede sygdomme i fordøjelsesorganerne m. kompl. bidiag., pat. mindst 18 år	15.913,97	32.712,05
06MP10: Større operationer på tyndtarm og tyktarm m. kompl. bidiag.	6.744,38	4.496,25
06MP14: Operationer for sammenvoksninger i bughulen	0,00	4.395,73
07MP01: Bugspytkirtel- og leveroperationer samt udredning for levertransplantation	0,00	5.329,31
07MP07: Fjernelse af galdeblære, åben kirurgi	0,00	1.689,35
07MP09: Andre operationer på lever, galdeveje og bugspytkirtel	5.713,13	11.426,25
17MP13: Operationer ved lymfom og ikke-akut leukæmi, pat. mindst 18 år, m. kompl. bidiag.	0,00	2.598,59

27MP05: Strålebehandling, konventionel, mindst 5 fraktioner	9.052,41	18.104,81
Total	37.423,88	80.752,34

Amgros' vurdering

Ansøger antager at patienter behandlet med telotristat ethyl (Xermelo) repræsenterer samme ressourceforbrug som patienter med kontrolleret karcinoid syndrom, Amgros vurderer at denne antagelse er forbundet med en vis usikkerhed, men accepterer ansøgers tilgang. Amgros vurderer, at ansøgers estimering af hospitalsomkostninger er acceptabel.

Omkostninger afholdt i almen praksis

Nogle af bivirkningerne behandles hos egen læge, hvorfor ansøger har inkluderet konsultation ved egen læge. Dog er forskellen i omkostninger forbundet med konsultation ved egen læge mellem telotristat ethyl og SOC under 5 kr. pr. patient pr. år, hvorfor denne omkostning ikke inkluderes i denne videre behandling af omkostninger.

Amgros' vurdering

Omkostningerne er så små at de ingen betydning har for det samlede resultat. Omkostningerne er estimeret til <5 kr. pr. år og præsenteres ikke i de samlede resultater, da de reelt er uden betydning.

Patienttid og transport

Ansøger antager, at hvert besøg varer 40 minutter, samt at transporttid frem og tilbage varer 40 minutter, resulterende i 80 minutter for hvert besøg. Ansøger har anvendt Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger til at værdisætte patienternes tidsforbrug.

Amgros' vurdering

Amgros skriver i vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger at medmindre, der redegøres grundigt for andet antager Amgros, at afstanden til et sygehus er på 14 km i køreafstand, svarende til en transportomkostning til og fra behandlingen på sygehus på ca. kr. 100, præcis som ansøger har anvendt. Amgros vurderer at ansøgers estimer for omkostninger forbundet med patienttid og transport er acceptable.

2.2 Resultater

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgro, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Enkelte DAGS 2017 takster er PL-reguleret til at afspejle 2018 omkostninger.
- Eksklusion af tværsektorielle omkostninger.

Resultaterne af analysen præsenteres i det følgende.

Resultat af omkostningsanalyse

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med ukontrolleret karcinoid syndrom viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med telotristat ethyl (Xermelo) er på 256.764 kr. over 12 måneder. De gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med SOC er på 208.266 kr. over 12 måneder. Meromkostningerne ved at behandle med telotristat ethyl er således 48.498 kr. år 1 pr. patient.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. telotristat ethyl (Xermelo) og SOC fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport. Som det fremgår af tabellen er telotristat ethyl forbundet med højere omkostninger i anskaffelse af lægemidler end SOC, hvorimod hospitalsomkostninger er mindre end SOC.

Tabel 7: Gennemsnitlige årlige omkostninger pr. patient fordelt på omkostningselementer, kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1
Telotristat ethyl (Xermelo)	Lægemiddel	219.109
	Hospitalsomkostninger	37.423
	Patienttid og transport	231
	Total	256.764
SOC	Lægemiddel	127.019
	Hospitalsomkostninger	80.752
	Patienttid og transport	494
	Total	208.266
Inkrementel omkostning		48.498

Sensitivitetsanalyser

Ansøger har udført sensitivitetsanalyser for flere af parametrene som indgår i analysen, herunder pris på lægemidler, værdisætning af takster og transporttid. Alle parametre er varieret med +/- 30%. Resultaterne er illustreret i tabel 8, og viser at konklusionen omkring meromkostningerne forbundet med telotristat ethyl (Xermelo) behandling er forholdsvist robuste.

Tabel 8: Ansøgers sensitivitetsanalyse af +/- 30% variation af betydende parametre

Parameter	Enheds- omkostning	Analysis	Meromkostning -30%	Meromkostning +30%	Effekt (%)
-----------	-----------------------	----------	-----------------------	-----------------------	---------------

Base case			48 499	48 499	
DRG-takst 06MA01	37 722	+/- 30%	53 538	43 459	10.4%
SSA, H01CB02, Sandostatin Lar, 30 mg	9 199	+/- 30%	52 832	44 165	8.9%
SSA, H01CB03, Ipstyl Autogel, 120 mg	11 220	+/- 30%	52 049	44 948	7.3%
DRG-takst 27MP05	96 559	+/- 30%	51 214	45 783	5.6%
DRG-takst 07MP09	60 940	+/- 30%	50 212	46 785	3.5%
DRG-takst 07MP01	113 692	+/- 30%	50 097	46 900	3.3%
SSA, H01CB02, Octreotide "Hospira", 200 microg/ml	693	+/- 30%	49 980	47 017	3.1%
DRG-takst 06MP14	62 517	+/- 30%	49 817	47 180	2.7%
SSA, H01CB03, Ipstyl Autogel, 60 mg	6 600	+/- 30%	47 385	49 612	2.3%
SSA, H01CB02, Sandostatin Lar, 20 mg	7 360	+/- 30%	47 464	49 534	2.1%
DRG-takst 17MP13	110 873	+/- 30%	49 278	47 719	1.6%
DRG-takst 06MP10	95 920	+/- 30%	47 824	49 173	1.4%
DRG-takst 07MP07	72 079	+/- 30%	49 005	47 992	1.0%
SSA, H01CB03, Ipstyl Autogel, 90 mg	8 910	+/- 30%	48 060	48 937	0.9%
SSA, H01CB02, Octreotide "Hospira", 100 microg/ml	336	+/- 30%	48 636	48 362	0.3%
Diarrhoea therapy, A07DA03, Imodium, 2 mg	282	+/- 30%	48 631	48 366	0.3%
Tidsforbrug til behandling og transport	180	+/- 30%	48 554	48 443	0.1%
Diarrhoea therapy, A07DA02, Opium "NMI", 10 mg/ml	945	+/- 30%	48 538	48 459	0.1%
SSA, H01CB02, Sandostatin Lar, 10 mg	5 519	+/- 30%	48 460	48 537	0.1%
Transport	100	+/- 30%	48 522	48 475	0.0%

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.

Tidshorizonten for budgetkonsekvensanalysen er 4 år, for at opnå steady-state i antal patienter som behandles med telotristat ethyl (Xermelo), og derved også steady-state for de årlige budgetkonsekvenser. Budgetkonsekvenserne bygger på omkostningsanalysen præsenteret i foregående afsnit undtaget patientomkostninger.

3.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger estimerer at prævalensen af patienter med ikke-kontrollerede karcinoid syndrom er mellem 27 og 40, baseret på inputs fra unavngivne kliniske eksperter og publicerede estimer for europæisk epidemiologi(5). Ansøger antager en årlig incidens på 9 patienter, hvilket er i tråd med Medicinrådets protokol. Derfor antager ansøger at 34 patienter kan modtage behandling år 1, og efterfølgende vil 9 patienter kunne modtage behandling med telotristat ethyl (Xermelo).

Ansøger antager at patienter vil blive initieret over en 12 ugers periode, hvorefter behandlingsrespons vil blive evalueret. Fra de kliniske forsøg estimeres responderraten for telotristat ethyl (Xermelo) behandling til 44%, hvilket resulterer i 15 responderende patienter år 1, og efterfølgende år 4 nye responderende patienter pr. år. Ansøger antager at alle patienter som kan modtage behandling med telotristat ethyl (Xermelo) behandles. Nedenstående tabel 9 illustrerer fordelingen af patienter over en 4-årsperiode.

Tabel 9: Fordelingen af patienter over en 4-årsperiode.

	År 1	År 2	År 3	År n
Nye respondenter	15	4	4	4
Nye ikke-respondenter	19	5	5	5
Eksisterende respondenter	0	15	19	23
Eksisterende ikke-respondenter	0	19	24	29
Total	34	43	52	61

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel

Amgros vurderer at ansøgers estimer for patientpopulation og markedsandel virker plausible.

3.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Sammenlignet med SOC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med telotristat ethyl (Xermelo) til at være 1,46 mio. kr. år 1, 0,06 mio. kr. år 2, 0,26 mio. kr. år 3 og 0,45 mio. kr. år 4 og efterfølgende år (tabel 12)

Anbefales telotristat ethyl (Xermelo) til mulig standardbehandling er de årlige omkostninger som illustreret i tabel 10.

Tabel 10: Årlige omkostninger ved anbefaling af telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling, kr.

	År 1	År 2	År 3	År n
Nye respondenter	4.071.706	1.077.805	1.077.805	1.077.805
Nye ikke-respondenter	4.471.854	1.183.726	1.183.726	1.183.726
Eksisterende respondenter	0	3.841.202	4.857.991	5.874.780
Eksisterende ikke-respon- denter	0	3.965.390	5.015.052	6.064.715
Total	8.543.560	10.068.123	12.134.574	14.201.025

Anbefales telotristat ethyl (Xermelo) **ikke** til mulig standardbehandling er de årlige omkostninger som illustreret i tabel 11.

Tabel 11: Årlige omkostninger ved **ikke** at anbefale telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling, kr.

	År 1	År 2	År 3	År n
Nye respondenter	0	0	0	0
Nye ikke-respondenter	0	0	0	0
Eksisterende respondenter	0	0	0	0
Eksisterende ikke-respon- denter	7.081.054	8.955.451	10.829.848	12.704.244
Total	7.081.054	8.955.451	10.829.848	12.704.244

Budgetkonsekvenserne ved at anbefale telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling findes ved at fratrække resultaterne fra tabel 10 med resultaterne fra tabel 11.

Tabel 12: Budgetkonsekvens ved at anbefale telotristat ethyl (Xermelo) som mulig standardbehandling, kr.

	År 1	År 2	År 3	År n
Anbefales	8.543.560	10.068.123	12.134.574	14.201.025
Anbefales ikke	7.081.054	8.955.451	10.829.848	12.704.244
Forskel	1.462.506	1.112.672	1.304.726	1.496.781

4. DISKUSSION

Behandling med telotristat ethyl (Xermelo) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med SOC. Meromkostningerne er hovedsagligt drevet af lægemiddelomkostningerne for telotristat ethyl (Xermelo), og i mindre grad hospitalsomkostninger.

REFERENCER

1. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after “carcinoid”: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72.
2. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af telotristat ethyl til behandling af karcinoid syndrom hos patienter med neuroendokrine tumorer. :1–14.
3. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé 1. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for brug af langtidsvirkende somatostatinanaloger til neuroendokrine tumorer Formål. 2017; Available from: http://www.medicinraadet.dk/media/5822/rev-lægemiddelrekommandation_net-2017.pdf
5. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: Contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655–64.

BILAG

Bilag 1: Ressourceforbrug af DRG-takster over 12 måneder for hhv. kontrol og ikke-kontrol

Type of visit	Danish DRG/type of visit	Controlled	Uncontrolled
Overall	0120	1,03125	1,78125
	0121	0,63281	0,56250
	06MA01	0,42188	0,86719
	06MA01/06MA02	0,00000	0,07031
	06MA02	0,00000	0,02344
	06MA06	0,04688	0,00000
	06MP10	0,07031	0,04688
	06MP14	0,00000	0,07031
	06PR03	0,02344	0,00000
	07MP01	0,00000	0,04688
	07MP03	0,07031	0,09375
	07MP07	0,00000	0,02344
	07MP09	0,09375	0,18750
	10MA05	0,07031	0,02344
	10MA07	0,02344	0,02344
	16MA10	0,02344	0,00000
	17MP13	0,00000	0,02344
	17MP13/2	0,00000	0,02344
	18MA05	0,02344	0,00000
	2305	0,02344	0,00000
	27MP05	0,09375	0,18750
	27MP08	0,02344	0,00000
	27MP14	0,02344	0,00000
	27MP15	0,02344	0,00000
	36PR05	0,04688	0,02344
	49SP01	0,02344	0,02344
	PG05D	0,00000	0,02344

