

---

# TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

---

1. OG 2. LINJEBEHANDLING AF LOKALT FREMSKRE-  
DENT ELLER METASTATISK UROTELIALT CARCINOM

# Opsummering

## Baggrund

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatinbehandling ikke er egnet. Ca. 200 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i 1. linje og ca. 80-100 i 2. linje i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Tecentriq til fire populationer:

- P1: Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem 30 og 60 ml/min.
- P2: Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem <30 ml/min
- P3: Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som tåler vinflunin.
- P4: Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som ikke tåler vinflunin

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Tecentriq sammenlignet med kombinationsbehandling med carboplatin og gemcitabin (CaG) i 1. linje og vinflunin i 2. linje over en tidshorison på 12 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er Tecentriq forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 128.037 kr. sammenlignet med behandling med CaG.
- For P2 kan meromkostningerne ikke estimeres da ansøger ikke har indsendt en analyse for denne population.
- For P3 er Tecentriq forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 76.228 kr. sammenlignet med behandling med vinflunin.
- For P4 kan meromkostningerne ikke estimeres da ansøger ikke har indsendt en analyse for denne population.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling i 1. linje vil være ca. 27,6 millioner kr. i år 1 og for 2. linje ca. 6,9 millioner kr. i år 1.

## Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med CaG og vinflunin. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Tecentriq.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
I.V.	Intravenøs
S.C.	Subkutan
CaG	Kombinationsbehandling med carboplatin og gemcitabin
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
IgG1	Immunglobulin G1
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report

# INDHOLD

Liste over forkortelser	3
-------------------------	---

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>7</b>
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Behandling af urotelialt karcinom	7
1.3.1 Behandling med Tecentriq	7
1.3.2 Komparator	8
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
1.5 Tidshorisont	9

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>10</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	10
2.1.1 Modelbeskrivelse	10
2.1.2 Analyseperspektiv	11
2.1.3 Omkostninger	11
2.2 Følsomhedsanalyser	18

---

<b>3 Resultater</b>	<b>19</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	19
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	19
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	19

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>22</b>
4.1 Ansøgers estimater	22
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	22
4.1.2 Følsomhedsanalyser	23
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	23
4.2 Amgros' estimater	23
4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	23

---

**5 Diskussion** **26**

**Referencer** **27**

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Tecentriq
Generisk navn:	Atezolizumab
Indikation:	Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk uroteliale carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin behandling ikke er egnet
ATC-kode:	L01XC

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig rapport færdig:	14-02-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	35 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Andreas Pagh Rasmussen</b> Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen

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

# 1 BAGGRUND

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Tecentriq og har den 21.12 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Tecentriq som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet. 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 voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Tecentriq med kombinationsbehandlingen carboplatin og gemcitabin for 1. linje, og vinflunin for 2. linje.

## 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 diagnostidspunktet er cirka 68 år, og hyppigheden af forekomst er 3:1 for mænd sammenlignet med kvinder.

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 median overlevelse på 3-6 måneder. Metastaser ses typisk til lymfeknuder, knogler, lunger og lever og 5-års overlevelse for metastaserende UC er 3-5 % (1).

Nuværende 1. linje behandling af UC patienter i performance status (PS) 0-2 er platinbaseret kombinationskemoterapi, bestående af carboplatin og gemcitabin. Til patienter med nedsat nyrefunktion (GFR <60 ml/min) findes ingen nuværende tålelig behandling. Til 2.linje behandling tilbydes patienter med PS 0-1 behandling med vinflunin(1).

## 1.3 Behandling af urotelialt karcinom

### 1.3.1 Behandling med Tecentriq

#### *Indikation*

Tecentriq er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk urotelialt carcinom efter forudgående platinholdig kemoterapi eller hos patienter, hvor cisplatin-behandling ikke er egnet(2).

#### *Virkningsmekanisme*

Programmeret celledød-ligand 1 (PD-L1) kan være udtrykt på tumorceller (TC) og kan bidrage til hæmningen af antitumor-immunresponsen. Binding af PD-L1 til PD-1 receptorer på T-celler hæmmer cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferation og cytokinproduktion.

Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der direkte binder sig til PD-L1 og blokerer PD-1 receptorer, hvilket frigør PD-L1/PD-1-medieret hæmning af immunresponsen(2).

#### *Dosering*

Tecentriq gives som fast dosis, 1200 mg intravenøs infusion hver tredje uge.

Varigheden af behandlingen, anbefales af EMA i produktresuméet, at fortsætte indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandling eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles(2).

### Komparator 1.linje:

Carboplatin og gemcitabin (CaG) er valgt som komparator hos patienter med GFR 30-60 ml/min.

Behandling med gemcitabin administreres som 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion over 30 min dag 1 og 8 samt 338 mg carboplatin dag 1 hver tredje uge.

### Komparator 2.linje:

Vinflunin er valgt som komparator hos patienter med god performancestatus (0-1). Behandling med vinflunin administreres som 320 mg/m<sup>2</sup> legemsoverflade i.v. infusion over 20 minutter hver 3. uge.

## 1.3.2 Komparator

Medicinerådet har for 1. linje behandling defineret kombinationsbehandlingen carboplatin og gemcitabin (CaG) som komparator for patienter med GFR mellem 30 og 60 ml/min., og ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC) for patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR <30 ml/min.).

Komparatorer for 2. linje er defineret som vinflunin eller ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC). Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC) er valgt som komparator, da ikke alle patienter tåler vinflunin(1).

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator
<b>P1:</b> Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem 30 og 60 ml/min.	Carboplatin i kombination med gemcitabin (CaG)
<b>P2:</b> Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem <30 ml/min	Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC)
<b>P3:</b> Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som tåler vinflunin.	Vinflunin
<b>P4:</b> Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som ikke tåler vinflunin	Ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC)

## 1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Tecentriq til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi sammenlignet med carboplatin og gemcitabin eller ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC), samt den kliniske merværdi af Tecentriq til patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi sammenlignet med vinflunin eller ingen farmakologisk progressionshæmmende behandling (BSC) for følgende populationer:

- Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem 30 og 60 ml/min.
- Tidligere ubehandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC, som ikke er kandidater til cisplatinbaseret kemoterapi med GFR mellem <30 ml/min.
- Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som tåler vinflunin.



- Tidligere behandlede patienter med lokalavanceret eller metastaserende UC og sygdomsprogression efter platinbaseret kemoterapi, som ikke tåler vinflunin.

## 1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på minimum 12 måneder.

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Tecentriq med behandling med hhv. CaG og vinflunin for P1 og P3. Ansøger har ikke inkluderet sammenligninger med BSC (P2 og P4) i analysen.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de to nævnte populationer (P1 og P3).

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages patienterne at have ens behandlingsforløb før og efter aktiv behandling. Patienterne forventes at overgå til et palliativt forløb uanset valg af aktiv behandling, hvorfor det palliative forløb betragtes som en forskydning og derfor ikke inkluderes i analysen.

I modellen antager ansøger, at behandlingens længde for hvert lægemiddel, er baseret på inputs fra behandlende onkolog og behandlingsskemaer fra Aarhus. Efter ophørt behandling træder patienterne ud af modellen. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration, bivirkninger, patienttid og lægemidler. I modellen antages det, at alle patienter ophører behandling, og derved træder ud af modellen indenfor 12 måneder.

For 1. linjebehandling antager ansøger, at behandling med komparatoren CaG kan foregå i fire forskellige forløb afhængigt af respons på behandlingen og fornyet sygdomsaktivitet. Forløbene er illustreret i tabel 2. I den indsendte model antages, at 30%, 20%, 30% og 20% af patienter behandles efter hhv. forløb 1-4. Forløbene og patientandel er estimeret på baggrund af estimater fra behandlende onkolog.

Tabel 2: Behandlingsforløb for 1. linje behandling med Carboplatin + gemcitabin

	CaG forløb 1	CaG forløb 2	CaG forløb 3	CaG forløb 4
CaG i 3 serier á 3 uger	x	x	x	x
Hvis respons 3 serier CaG á 3 uger	x		x	
Fornyset aktivitet inden 12 mdr. Vinflunin	x	x		
<b>Andel af patienter</b>	<b>30%</b>	<b>20%</b>	<b>30%</b>	<b>20%</b>

For 2. linje behandling antager modellen at vinflunin kun har et behandlingsforløb.

#### Amgros' vurdering

Den anvendte model er forholdsvis forenklet i forhold til sygdomsforløbet, og modeltilgangen gør det vanskeligt at justere centrale inputdata, herunder behandlingens længde.

I modellen estimeres det gennemsnitlige ressourcetræk med udgangspunkt i behandlingsvarigheden, baseret på input fra en behandlende onkolog og behandlingsskemaer fra Aarhus Universitetshospital for de individuelle behandlinger. Amgros vurderer, at der er en betydelig usikkerhed forbundet med de anvendte estimater, da behandlingsskemaerne ikke nødvendigvis repræsenterer den gennemsnitlige behandlingens længde af patienterne. F.eks. estimerer ansøger, at behandling med Tecentriq varer 2,77 måneder, hvorimod EMA EPAR for Tecentriq estimerer den gennemsnitlige behandlingsvarighed til 6,37 måneder. De anvendte estimater kan derfor underestimere omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandlingen.

Ansøger har antaget, at det palliative forløb efter progression på aktiv behandling er ens for både Tecentriq og komparatorer, og derfor må betragtes som en forskydning af omkostninger, hvorfor omkostningerne ikke inkluderes i analysen. Amgros vurderer, at tilgangen er rimelig, men at der er usikkerhed forbundet med eksklusion af palliativ behandling efter progression, da Tecentriq er forbundet med længere overlevelse efter

progression end komparator, og derved øgede omkostninger til palliativ behandling. Dog har de øgede omkostninger formentlig begrænset betydning for resultaterne af analyserne.

For 1. linjebehandling med CaG indeholder analysen fire forskellige behandlingsforløb. I behandlingsforløb 1 og 2 (tabel 2) inkluderes behandling med vinflunin ved fornyet aktivitet. Amgros vurderer, at inklusion af vinflunin er sekventiel 2. linjebehandling. Dette kan give en dobbelttælling af omkostninger ift. analysen af 2. linjebehandling. Derfor ekskluderes behandlingsforløb 1 og 2 fra analysen efter aftale med ansøger, og derved flyttes andelen af patienter over til forløb 3 og 4, resulterende i at 60% af patienterne behandles på forløb 3 og 40% af patienterne på forløb 4.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros mener dog, at et plausibelt estimat for omkostningerne kan opnås ved at ændre væsentlige antagelser omkring behandlingens længde. Amgros udarbejder en model som justerer på de centrale inputs, herunder behandlingens længde.

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorisonten i analysen er 12 måneder for alle populationerne.

#### ***Amgros' vurdering***

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (3).

Amgros godtager derfor analysens perspektiv og tidshorisont.

### **2.1.3 Omkostninger**

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

Patientforløbene forud for valg af behandling – kemoterapi eller immunterapi - er ens for både 1. og 2. linje. Der er således ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning før behandling. Ansøger har derfor ikke inkluderet omkostninger forbundet med disse faktorer.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med forskelle i administrationsfrekvens, CT-skanninger, kontroller, frekvens af bivirkninger og patienttid. Efter endt behandling vil et efterforløb (palliation) være det samme, hvorfor omkostninger forbundet med palliation ikke er inkluderet.

#### ***Amgros vurdering***

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Dette forudsætter imidlertid, at behandlingens længde samlet set antages at være ens i den analyserede periode for de to behandlingsregimer. Eftersom ansøger antager, at forskellen i behandlingstiden mellem behandlingsregimerne i modellen, samt alle patienter modtager behandling i hele periodens længde, vurderer Amgros, at det er rimeligt ikke at inkludere de ressourcetræk, der ikke varierer mellem behandlingsregimerne.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

### **Lægemiddelomkostninger**

#### **Enhedspriser**

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tabel 3: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Kilde
Tecentriq	1200 mg	1 stk.	35.344,11	Medicinpriser.dk*
Carboplatin "Fresenius Kabi"	10 mg/ml	45 ml	226,39	Medicinpriser.dk*
Gemcitabin "Sandoz"	40 mg/ml	50 ml	1.200,00	Medicinpriser.dk*
Vinflunin	25 mg/ml	10 ml	8.746,00	Medicinpriser.dk*

\* Tilgæet 12-02-2018.

### Amgros' kommentar

Ansøger har indsendt en analyse med billigste AIP fundet på medicinpriser.dk for carboplatin og gemcitabin. Disse priser korrelerer ikke med de produkter som anvendes på sygehusene, da valget her er baseret på SAIP. Derfor er valg af produkter og priserne korrigeret til at reflektere det reelle produkt som anvendes på sygehusene, med AIP.

### Dosering

Ansøger anvender i modellen dosis og estimerer for behandlingens længde fra behandlende onkolog fra Region Midtjylland.

Behandling med Tecentriq består af 1200 mg hver 3. uge i 4 serier, totalt i 12 uger svarende til 2,77 måneder, og er ens for både 1. og 2. linje.

For 1. linjebehandling er komparator CaG estimeret til at kunne gives hver 3. uge og, afhængigt af respons, enten i 3 eller 6 serier. Ansøger har lavet et vægtet gennemsnit for CaG behandlingen ved at antage at 60% af patienterne behandles i forløb 3, svarende til 3 serier af 3 uger, og 40% af patienterne behandles i forløb 4, svarende til 6 serier af 3 uger. Af tabel 4 fremgår totaldosis og frekvens for Tecentriq og CaG for 1. linje behandling.

Dosisberegningen for gemcitabin inkluderede ikke korrektion ift. legemsoverfladen. Amgros har korrigeret dette.

Tabel 4: Dosering for 1. linje behandling

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. injektion	Frekvens	Antal infusioner	Total dosis	Behandlingslængde
Tecentriq	1200 mg	1200 mg	Dag 1 hver 3. uge	4	4.800 mg	2,77 måneder
CaG vægtet gennemsnit						
Carboplatin "Fresenius Kabi"	338 mg	338 mg	Dag 1 hver 3. uge	5,4	1.825 mg	2,90 måneder
Gemcitabin "Sandoz"	1000 mg/m <sup>2</sup>	1894 mg*	Dag 1 og 8 hver 3. uge	7,2	13.637 mg	2,90 måneder

\*1000 mg/m<sup>2</sup>, under antagelse at gennemsnitsvægt er 75,6 kg og gennemsnithøjde er 1,73 meter, resulterende i en legemsoverflade på 1,89 m<sup>2</sup>.

For 2. linje behandling er komparator vinflunin estimeret til at kunne gives hver 3. uge i 6-9 serier. Ansøger har valgt et konservativt estimat og kalkuleret med 6 serier. Af tabel 5 fremgår totaldosis og frekvens for hvert behandlingsforløb for 1. linje behandling. Dosisberegningen for vinflunin inkluderede ikke korrektion ift. legemsoverfladen. Amgros har korrigeret dette.

Tabel 5: Dosering for 2. linje behandling

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. injektion	Frekvens	Total infusioner	Total dosis	Behandlings-længde
Tecentriq	1200 mg	1200 mg	Dag 1 hver 3. uge	4	4.800 mg	2,77 måneder
Vinflunin	320 mg/m <sup>2</sup>	606 mg*	Dag 1 hver 3. uge	6	3.636 mg	4,15 måneder

\*1000 mg/m<sup>2</sup>, under antagelse at gennemsnitsvægt er 75,6 kg og gennemsnithøjde er 1,73 meter, resulterende i en legemsoverflade på 1,89 m<sup>2</sup>.

### Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol. Ansøgers tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingstid med estimater fra behandlende onkolog medfører en stor risiko for underestimering af omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling, da behandlingstiden og den totale mængde lægemiddel underestimeres sammenlignet med den gennemsnitlige behandlingstid estimeret i EMA EPAR(4). Ansøger har ikke fremlagt data der kan retfærdiggøre at estimaterne fra den behandlende onkolog er retvisende for den gennemsnitlige behandlingstid eller behandler usikkerheden forbundet med estimaterne.

Amgros vurderer, at det er mere hensigtsmæssigt at anvende data for medianbehandlingstiden fra IMvigor210 og IMvigor211 studierne, som var på hhv. 3,5 (95% CI: 0-23,5) måneder og 2,8 (95% CI: 0-24) måneder, som estimat for den gennemsnitlige behandlingstid. Dog bør usikkerheden belyses med en følsomhedsanalyse.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang ikke giver et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingstid per patient, og derved heller ikke et retvisende estimat for de gennemsnitlige omkostninger per patient. Da modellen ikke er fleksibel nok til at ændre behandlingstiden, udarbejder Amgros derfor en model som kan inkorporere data for medianbehandlingstid fra de respektive studier. For at belyse usikkerheden omkring hvorvidt medianbehandlingstid er et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingstid, udfører Amgros følsomhedsanalyser der belyser betydningen af variation af behandlingstiden.

### Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at de to behandlinger adskilles i form af antallet af behandlinger, varighed af infusioner, forekomsten af bivirkninger og frekvens af kontrolbesøg og CT-skanning.

Tecentriq indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager, at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter for den første infusion og 30 minutter for de efterfølgende infusioner.

CaG indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge, men gemcitabin indgives dag 1 og 8, hvorfor en ekstra infusion tilføjes per serie ift. Tecentriq. Ansøger har antaget, at tidsforbruget er 2,5 timer per infusion.

Vinflunin indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager, at tidsforbruget til en infusion er 60 minutter per infusion.

Alle behandlingerne kræver, at patienten besøger ambulatoriet hver gang patienten skal have en dosis af en given behandling. Ansøger har takseret dette besøg med den ambulante DAGS-takst for et besøg, hvor patienten er mindst 7 år (BG50A) inklusiv et cancertilæg (DG30L). Ved infusionsbehandling antager ansøger desuden, at DAGS-taksten inklusiv cancertilægget ikke afspejler de reelle omkostninger til en infusion, hvis infusionen strækker sig over 1,5 time. Ansøger antager derfor, at infusioner der varer over 1,5 time bliver tillagt værdien af 50 % af enhedsomkostningen for en sygeplejerske per tidsenhed. Ansøger har anvendt timeprisen for en sygeplejerske fra *AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger*(5). Enhedsomkostningerne forbundet med infusion af behandlingerne fremgår af tabel 6. Ansøger har fået bekræftet estimaterne af førnævnte behandlende onkolog. Ressourceforbruget til infusion af behandlingerne illustreres i tabel 7.

Tabel 6: Enhedsomkostninger for infusion af lægemidlerne, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	672,00	DAGS, BG50A	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Cancertillæg	1219,00	DAGS, DG30L	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Tillæg per time*	0,5 * 523,00	Timeomkostning for en sygeplejerske	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger

\*Ved behandling ud over 1,5 time per infusion.

Tabel 7: Ressourceforbrug for hospitaler pr. patient knyttet til infusionen af lægemidlerne

Behandlingsregime	Tidsforbrug ved 1. serie	Tidsforbrug ved efterfølgende serier	Tidsforbrug i alt
Tecentriq	1 time	0,5 time	2,5 timer
CaG	2,5 timer*	2,5 timer*	12,5 timer**
Vinflunin	1 time	1 time	6 timer

Kilde: Klinisk ekspert

\*Inkluderer 2 timers CaG infusion dag 1 og 0,5 times gemcitabin infusion dag 8.

\*\*Vægtet gennemsnit af behandlingsforløb 3 og 4.

Behandlinger kan også føre til yderligere hospitalsomkostninger, hvis der opstår behandlingskrævende bivirkninger. På baggrund af input fra førnævnte behandlende onkolog estimerer ansøger, at de behandlingskrævende bivirkninger, der optræder ved behandling med CaG er neutropeni (50% af patienter), svigtende nyrefunktion (20% af patienter) og påvirket almen tilstand (25% af patienter). For 2. linjebehandling med vinflunin estimerer ansøger, at de behandlingskrævende bivirkninger, der forekommer er febril neutropeni (33% af patienter).

Efter input fra behandlende onkolog har ansøger estimeret den gennemsnitlige indlæggelsestid for de pågældende bivirkninger, som er illustreret i tabel 8

Ansøger har udelukkende inkluderet bivirkninger som er vurderet forskellige mellem behandlingsregimerne.

Tabel 8: Estimeret Gennemsnitlig antal indlæggelsesdage for 1. og 2. linje

1. linje behandling			2. linje behandling		
Bivirkning	Gennemsnitlig indlæggelsestid	Forekomst	Bivirkning	Gennemsnitlig indlæggelsestid	Forekomst
Febril neutropeni	4,5 døgn	50%	Febril neutropeni	4,5 døgn	33%
Svigtende nyrefunktion	2 døgn	20%			
Påvirket almentilstand	4,5 døgn	25%			
<b>Total antal indlægningsdage</b>		<b>3,78 døgn</b>	<b>Total antal indlægningsdage</b>		<b>1,49 døgn</b>

Ansøger antager, at bivirkningerne kræver indlæggelse i 24 timer.

Fra de kliniske studier, De Santi *et al.* 2012(6) fase II/III studiet for CaG og IMvigor210 fase II studiet(7) for Tecentriq, fremgår det at 53% af patienter behandlet med CaG oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet

med 16% af patienter behandlet med Tecentriq. For 2. linje behandling fremgår det af de kliniske studier IMvigor211(8), at 51% af patienter behandlet med vinflunin oplevede grad 3-4 bivirkninger sammenlignet med 20% af patienter behandlet med Tecentriq. Ansøger har inkluderet bivirkninger for både IMvigor 210(7) og IMvigor211(8) i analysen, men har i Medicinrådets vurderingsrapport kun inddraget frekvensen fra IMvigor211(8). Amgros har derfor korrigeret frekvensen, således at den matcher Medicinrådets vurderingsrapport.

Ansøger antager, at bivirkningerne ved Tecentriq er de samme som for komparatorerne, men med lavere sandsynlighed for forekomst jf. resultater fra studierne. Sammenlignet med CaG estimerer ansøger derfor, at Tecentriq har 30% mindre sandsynlighed for grad 3-4 bivirkninger. Sammenlignet med vinflunin estimerer ansøger derfor, at Tecentriq har 36% mindre sandsynlighed for grad 3-4 bivirkninger.

Ansøger har takseret et indlæggelsesdøgn til 3.176 kr. pr. døgn efter Rigshospitalets takstkatalog 2017 for en indlæggelse.

Tabel 9: Enhedsomkostninger forbundet med indlæggelse, kr.

Enhedsomkostning/døgn	Takst	Kilde
3.176	Indlæggelse på Urologi – Heldøgn D	Rigshospitalets takstkatalog 2017

De totale omkostninger til indlæggelser forbundet med de forskellige behandlingsregimer har ansøger estimeret ved at multiplicere estimererne for standardbehandlingerne hhv. CaG og vinflunin med den relative forekomst af grad 3-4 bivirkninger for Tecentriq. De totale omkostninger forbundet med indlæggelser findes ved at det endelige antal indlæggelsesdage grundet bivirkninger per behandlingsregimer multipliceres med omkostningen for et indlæggelsesdøgn.

Tabel 10: Omkostninger forbundet med indlæggelse, kr.

	Indlæggelsesdage	Relativ forekomst	Antal indlæggelsesdage	Omkostning
<b>1. linje</b>				
CaG	3,78	-	3,78	<b>11.989</b>
Tecentriq	-	30 %	1,13	<b>3.597</b>
<b>2. linje</b>				
Vinflunin	1,49	-	1,49	<b>4.716</b>
Tecentriq	-	36 %	0,53	<b>1.698</b>

Ansøger har inkluderet forskelle i antal af ambulante kontrolbesøg og CT-skanninger forbundet med de forskellige behandlingsregimer baseret på behandlingsskema fra Aarhus Universitetshospital. I ansøgningen inkluderer et kontrolbesøg blodprøvetagning og et ambulant besøg, som takseres af ansøger som et ambulant besøg (kr. 672) og et cancertilæg (kr. 1.219).

For 1. linjebehandling estimerer ansøger, at behandling med Tecentriq er forbundet med 7 kontrolbesøg. For behandling har ansøger anvendt et vægtet gennemsnit mellem behandlingsforløb 3 og 4, resulterende i 12 kontrolbesøg.

For 2. linjebehandling estimerer ansøger at behandling med Tecentriq er forbundet med 7 kontrolbesøg, hvorimod behandling med vinflunin er forbundet med 23 kontrolbesøg.

Tabel 11: Omkostninger forbundet med kontrolbesøg, 1. linje behandling, kr.

Antal	Pris pr besøg	Total
-------	---------------	-------

Tecentriq	7	1.891	13.237
CaG	12	1.891	22.692

Tabel 12: Omkostninger forbundet med kontrolbesøg, 2. linje behandling, kr.

	Antal	Pris pr besøg	Total
Tecentriq	7	1.891	13.237
Vinflunin	23	1.891	43.493

Ansøger estimerer, at behandling med Tecentriq er forbundet med 4 CT-skanninger for både 1. og 2. linje. Ansøger estimerer, at behandling med CaG er forbundet med 4 CT-skanninger, og behandling med vinflunin forbundet med 5 CT-skanninger. Alle estimater er baseret på behandlingsskemaer fra Aarhus Universitetshospital. Ansøger antager, at CT-skanning foretages i forbindelse med et kontrolbesøg og takseres derfor ikke med et ambulansbesøg, men takseres med DAGS-takstkode PF14G, svarende til 1.076 kr.

Tabel 13: Omkostninger forbundet med CT-skanning, kr.

	Antal	Pris pr skanning	Total
Tecentriq	4	1.076	4.304
CaG	6	1.076	6.456
Vinflunin	5	1.076	5.380

### Amgros' vurdering

De estimerede enhedsomkostninger knyttet til infusioner, bivirkninger, kontrolbesøg og CT-skanninger virker rimelige. Enhedsomkostningerne knyttet til infusionen af lægemidlerne er dog forbundet med en vis usikkerhed, da estimatet er en antagelse fra ansøger. Identificering af hvilke bivirkninger der er divergerende for behandlingsregimerne, er baseret på udtalelser fra én enkelt behandlende onkolog, hvorfor estimaterne er vedhæftet med usikkerhed omkring hvor repræsentativt dette er for klinisk praksis på tværs af landet.

Den relative frekvens af bivirkninger er taget direkte fra de kliniske studier(6–8), hvilket resulterer i en høj intern validitet af estimatet. Der er dog usikkerhed forbundet med den eksterne validitet af estimatet, og hvorvidt samme frekvens gør sig gældende i dansk klinisk praksis. Imidlertid har usikkerheden omkring de inkluderede estimater for hospitalsomkostninger dog lille betydning for det samlede resultat af analysen.

Ved gennemgang af behandlingsskemaer fra Aarhus Universitetshospital er ansøgers estimater for antallet af CT-skanninger ikke til at genfinde, og estimaterne virker overestimerede. Følges behandlingsskemaerne ændres estimater til hhv. 2, 3 og 3 for Tecentriq, CaG og vinflunin. Usikkerheden omkring de inkluderede estimater for CT-skanninger dog en meget lille betydning for det samlede resultat af analysen.

Tabel 13: Omkostninger forbundet med CT-skanning, korrigeret, kr.

	Antal	Pris pr skanning	Total
Tecentriq	2	1.076	2.152
CaG	3	1.076	3.228
Vinflunin	3	1.076	3.228

Amgros vurderer, at den valgte tilgang og estimater er acceptable, dog korrigeres estimaterne for antallet af CT-skanninger i de fremadrettede resultater.



## Patientomkostninger

Ansøger antager som nævnt, at en infusion tager mellem 30 minutter og 2,5 timer afhængig af, hvilket behandlingsregime patienten følger, og afhængig af, om det er første behandling eller en efterfølgende behandling. Ligeledes antager ansøger, at patienterne indlægges mellem 0,53 og 3,78 dage afhængigt af behandlingsregime, som kræver indlæggelse på urologisk afdeling i 24 timer.

Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulans besøg. Kontrolbesøg og skanning antages at blive foretaget i forbindelse med infusion, derfor har taksers kontrolbesøg ikke med et separat besøg, men med et tillæg på 30 minutter. Ansøger har antaget, at pårørende omkostninger er ens på tværs af behandlingerne, hvorfor disse ikke er inkluderet i analysen.

Patientomkostningerne illustreres i tabel 11, tabel 12, tabel 13 og tabel 14.

Tabel 11: Enhedsomkostninger for patienttid og transport knyttet til behandlingen, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning
Patienttid, pr. time	182,72
Transporttid, tur/retur	100,00

Tabel 12: Patienttid forbundet med infusion af lægemidlerne, kontrol og skanning, pr. patient

Behandlingsregime	Antal besøg/patient	Tidsforbrug pr. besøg*	Samlet tidsforbrug pr. patient
Tecentriq	11,0	Første besøg: 3,0 time Efterfølgende besøg: 2,5 time	28,0 timer
CaG	19,0	Første besøg: 4,5 timer Efterfølgende besøg: 4,0 timer	67,5 timer
Vinflunin	23,0	Første besøg: 3,0 time Efterfølgende besøg: 3,0 time	69,0 timer

\*Inklusiv 1,5 times transporttid pr. besøg og 0,5 timer til kontrolbesøg.

Tabel 13: Patienttid pga. bivirkninger ved behandlingerne 1. linje, pr. patient

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg*	Samlet tidsforbrug pr. patient
Tecentriq	1,133	25,5 timer	28,9 time
CaG	3,775	25,5 timer	96,3 time

\*Inkluderer 1,5 timer til transport.

Tabel 14: Patienttid pga. bivirkninger ved behandlingerne 2. linje, pr. patient

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug pr. patient
-------------------	--------------------------------	-----------------------	--------------------------------

Tecentriq	0,535	25,5 timer	13,6 time
Vinflunin	1,485	25,5 timer	37,9 time

### *Amgros' vurdering*

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Patientomkostningerne har imidlertid meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

## **2.2 Følsomhedsanalyser**

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

### *Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser*

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog næsten udelukkende af lægemiddelpriserne og behandlingens længde. Usikkerheden omkring lægemiddelprisen er lille, men usikkerheden omkring behandlingens længde er betydelig.

Amgros udarbejder egne følsomhedsanalyser omkring behandlingens længde.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

#### 3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Som beskrevet i ovenfor anvendes i ansøgers model centrale input som resulterer i en underestimering af omkostningerne forbundet med behandling af både Tecentriq og komparatorer. På grund af den begrænsede fleksibilitet i modelstrukturen har det ikke været muligt for Amgro's at korrigere den på en meningsfuld måde. Derfor har Amgro's udarbejdet en med ændringer i centrale input, så som fx behandlingens længde. De fremadrettede resultater er baseret på Amgro's justerede model.

Amgro's vurderer, at ansøgers analyse ikke giver et repræsentativt resultat for meromkostningerne ved behandling med Tecentriq sammenlignet med komparatorer, hvorfor disse ikke præsenteres

### 3.2 Amgro's hovedanalyse

#### 3.2.1 Antagelser i Amgro's hovedanalyse

Antagelser bibeholdt fra ansøgers analyse:

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen
- Det antages, at ved ophør af behandling træder patienten ud af modellen.
- Der antages, at frekvensen af besøg på ambulatoriet er større for patienter i behandlingsregimet med CaG og vinflunin end i behandlingsregimet med Tecentriq.
- Det antages, at behandling med CaG og vinflunin er forbundet med et forøget antal indlæggelser per patient pga. bivirkninger.

Amgro's ændringer ift. ansøgers analyse:

- Behandlingslængden ændres til median behandlingslængde fra de respektive studier.

Amgro's analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 128.037 kr. forbundet med behandling med Tecentriq sammenlignet med behandling med CaG (P1). De gennemsnitlige meromkostninger per patient er på ca. 76.228 kr. for behandling med Tecentriq sammenlignet med behandling med vinflunin (P2).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Tecentriq og behandlingens længde.

Resultaterne fra Amgro's hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analysen er AIP.

Tabel 17: Resultat af Amgro's analyse for 1. linje behandling (P1), gns. omkostninger per patient, kr., AIP

	Tecentriq	CaG	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	176.721	15.556	161.164
Hospitalsomkostninger	33.796	56.804	-23.008
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	13.817	23.937	-10.119
<b>Totale omkostninger</b>	<b>224.334</b>	<b>96.297</b>	<b>128.037</b>

Tabel 18: Resultat af Amgros analyse for 2. linje behandling (P3), gns. omkostninger per patient, kr., AIP

	Tecentriq	Vinflunin	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	142.947	64.307	78.640
Hospitalsomkostninger	30.431	32.741	-2.310
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	10.009	10.110	-102
<b>Totale omkostninger</b>	<b>183.386</b>	<b>107.158</b>	<b>76.228</b>

For analysen hvor Tecentriq sammenlignes med CaG i 1. linje anvendes median behandlingstid fra De Santi *et al.* 2012(6) og IMvigor210(7), som illustreret i tabel 19

Tabel 19: Behandlingslængde Amgros analyse 1. linje (P1), måneder

Analyse	Behandlingslængde, måneder	
	Tecentriq	CaG
Median behandlingstid*	3,46	3,21

\*De Santi *et al.* 2012(6) og IMvigor210(7).

For analysen hvor Tecentriq sammenlignes med vinflunin i 2. linje anvendes median behandlingstid fra IMvigor211(8), som illustreret i tabel 120

Tabel 20: Behandlingslængde Amgros analyse 2. linje (P3), måneder

Analyse	Behandlingslængde, måneder	
	Tecentriq	Vinflunin
Median behandlingstid*	2,80	2,10

\*IMvigor211(8).

### 3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom meromkostninger næsten udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne, vurderer Amgros, at det kun er relevant at belyse betydningen af ændringer i behandlingstid. Median behandlingstid er anvendt, da det ikke har været muligt af frembringe gennemsnitlig behandlingstid for alle regimer. Da median behandlingstid ikke er et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingstid, belyses usikkerheden ved følsomhedsanalyser for behandlingstiden ved at variere behandlingstiden med +100 % tilsvarende gennemsnitlig behandlingstid fra EMA EPAR for Tecentriq.

Resultaterne af Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende.

Tabel 21: +100 % behandlingstid for P1, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	Grundanalyse	+100%
<b>Totale meromkostninger</b>	<b>128.037</b>	<b>255.982</b>

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at meromkostningerne per patient forbundet med Tecentriq behandling potentielt vil blive øget med ca. 128.000 kr. i forhold til grundscenariet, hvis behandlingstid øges med 100% for både Tecentriq og CaG.

Tabel 22: +100 % behandlingstid for P3, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	Grundanalyse	+100%
<b>Totale meromkostninger</b>	<b>76.228</b>	<b>152.365</b>

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at meromkostningerne per patient forbundet med Tecentriq behandling potentielt vil blive øget med ca. 76.000 kr. i forhold til grundscenariet, hvis behandlingstid øges med 100% for både Tecentriq og vinflunin.

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på 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.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af fuldtidspatienter, som kvalificerer til behandling med Tecentriq over 12 måneder med udgangspunkt i Medicinrådets protokol, som estimerer at ca. 200 og 80-100 patienter kandiderer til Tecentriq i hhv. 1. og 2. linje. Ansøger antager, at halvdelen af patienterne går ind i modellen måned 1, hvorefter antallet korrigeres med overlevelsesestimater fra IMvigor 211 studiet(8), således at 65% af patienterne er i live ved måned 6 og 37% ved måned 12. Ved måned 6 går den resterende halvdel af patienter ind i modellen, som ligeledes korrigeres med overlevelsesestimater fra IMvigor 211 studiet(8). Ansøger estimerer at denne tilgang resulterer i "hele patientår", altså antal patienter som behandles over 52 uger.

Overlevelseskorrektionen er ens for både 1. og 2. linjeanalyserne.

Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med Tecentriq, hvis Tecentriq anbefales som standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Tecentriq, hvis Tecentriq ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator hhv. CaG eller vinflunin.

Det estimerede antal patienter per år i den samlede population illustreres i tabel 23 og 25.

Tabel 23: Ansøgers estimat af antal patienter per år for 1. linje (P1), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	200	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	200
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>Total</b>	<b>200</b>

Ansøger har estimeret hele patientår for år 1 med antagelse om et jævnt optag. Dette fremgår af tabel 22.

Tabel 24: Ansøgers estimat af hele patientår for 1. linje (P1), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	106	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	106
<b>Total</b>	<b>106</b>	<b>Total</b>	<b>106</b>

Tabel 25: Ansøgers estimat af antal patienter per år for 2. linje (P3), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
----------------------------------	--	---------------------------------------	--

Tecentriq	90	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	90
<b>Total</b>	<b>90</b>	<b>Total</b>	<b>90</b>

Ansøger har estimeret hele patientår for år 1 med antagelse om et jævnt optag. Dette fremgår af tabel 24.

Tabel 26: Ansøgers estimat af hele patientår for 1. linje (P1), År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	48	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	48
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>Total</b>	<b>48</b>

#### 4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år. Ansøger har udarbejdet analyser med hhv. et lavt antal patienter, og et højt antal patienter for både 1. og 2. linje.

I analysen for et lavt antal patienter i 1. linjebehandling antager ansøger, at der starter 150 nye patienter per år, og i analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 250 nye patienter per år.

I analysen for et lavt antal patienter i 2. linjebehandling antager ansøger, at der starter 80 nye patienter per år, og i analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 100 nye patienter per år.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

#### Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i protokollen.

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om at 100 % af alle nye patienter vil modtage Tecentriq, hvis lægemidlet anbefales som standardbehandling, virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

#### 4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Da ansøgers estimat af budgetkonsekvenser beror på den indsendte meromkostningsanalyse, som Amgros vurderer ikke er repræsentativ for de reelle meromkostninger forbundet med behandling med Tecentriq, præsenteres ansøgers resultater ikke. Amgros har udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' korrigeret meromkostningsanalyse og med ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen, som præsenteres i herunder.

## 4.2 Amgros' estimater

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Antager at 200 patienter behandles med median behandlingstid i 1.linje.
- Antager at 90 patienter behandles med median behandlingstid i 2.linje

#### 4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Tabel 31: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 1. linje (P1) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	42,1	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	14,5
<b>Total</b>	<b>42,1</b>	<b>Total</b>	<b>14,5</b>

Tabel 32: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 1. linje (p1) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	År 1
Anbefales	42,1
Anbefales ikke	14,5
<b>Total</b>	<b>27,6</b>

Sammenlignet med CaG estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i 1. linje til at være ca. 27,6 millioner kr. per år i år 1.

Tabel 33: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 2. linje (P3) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	15,6	Tecentriq	0
CaG	0	CaG	8,7
<b>Total</b>	<b>15,6</b>	<b>Total</b>	<b>8,7</b>

Tabel 34: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for 2. linje (P3) med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	År 1
Anbefales	15,6
Anbefales ikke	8,7
<b>Total</b>	<b>6,9</b>

Sammenlignet med vinflunin estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i 2. linje til at være ca. 6,9 millioner kr. per år i år 1.

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i patientantallet. Resultaterne præsenteres herunder.

Tabel 35: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for 1. linje (P1), pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens år 1
<b>Amgros' grundscenarior Tecentriq vs. CaG</b>	<b>27,6</b>
Nedre estimat for antal patienter	150 nye patienter per år
	20,7



Øvre estimat for antal patienter	250 nye patienter per år	34,5
----------------------------------	--------------------------	------

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 6,9 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med CaG.

Tabel 36: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for 2. linje (P3), pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens år 1
<b>Amgros' grundscenario Tecentriq vs. vinflunin</b>		<b>6,9</b>
Nedre estimat for antal patienter	80 nye patienter per år	6,1
Øvre estimat for antal patienter	100 nye patienter per år	7,6

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 0,7-0,8 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med vinflunin.

## 5 DISKUSSION

Behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med både CaG og vinflunin. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af behandlingslængden og lægemiddelomkostningerne for Tecentriq. Hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet. Dog har patientomkostningerne for 1. linje behandling med CaG en mindre betydning for meromkostningerne.

Usikkerheden omkring behandlingslængden er betydelige da anvendte estimater, medianbehandlingslængde og estimater fra behandlende onkolog, ikke er repræsentative for den gennemsnitlige behandlingslængde. Den gennemsnitlige behandlingslængde har ikke været mulig at fremskaffe, så medianbehandlingslængde er anvendt på trods af at dette underestimerer behandlingslængden, og derved underestimerer meromkostninger for Tecentriq.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

## REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af uroteliale karcinomer [Internet]. 2017. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/5494/protokol-10-atezolizumab-blaerekraeft.pdf>
2. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Atezolizumab [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 3]. p. 1–26. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004143/WC500235778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf)
3. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.
4. European Medicines Agency. Public Assessment Report Tecentriq. Assess Rep Tecentriq [Internet]. 2017;44(July). Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004143/WC500235780.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf)
5. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017.
6. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jan 10;30(2):191–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.37.3571>
7. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Daniel P, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017;389(10064):67–76.
8. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Dec 18;390(10171):1–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29268948>







