
RYDAPT (MIDOSTAURIN)

AKUT MYELOID LEUKÆMI

OPSUMMERING

Baggrund

Midostaurin er i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), hvis leukæmiceller er FLT3-muterede. Ca. 40 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novartis.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Rydapt + kemoterapi efterfulgt af Rydapt vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med kurativt kemoregime (SOC).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP for Rydapt.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Rydapt sammenlignet med den valgte komparator.

- For patienter i alderen 18-60 vurderer Amgros, at de gennemsnitlige meromkostninger per patient for Rydapt sammenlignet med SOC er ca. 524.687DKK over en tidshorisont på 5 år.
- For patienter over 60 år er det ikke muligt ud fra foreliggende data, at estimere meromkostningerne for Rydapt.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Rydapt som standardbehandling vil være ca. 5-10 millioner DKK per år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Rydapt er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives primært af lægemiddelomkostningerne til Rydapt.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AML	Akut myeloid leukæmi
CI	Konfidensinterval
CR	Komplet remission
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingssystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
KOL	Key opinion leader
OS	Overall survival
PartSA	Partitioned Survival Analysis
RR	Relativ risiko
SCT	Stamcelletransplantation
SOC	Standard of care
TTE	Time to event

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	7
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Behandling af AML	7
1.3.1 Behandling med Rydapt	7
1.3.2 Komparator	8
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
1.5 Tidshorisont	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	14
2.1.3 Omkostninger	14
2.2 Følsomhedsanalyser	22

3 Resultater	23
3.1 Ansøgers hovedanalyse	23
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	23
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	25
3.3 Amgros' hovedanalyse	26
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	26
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	26
3.4 Amgros' følsomhedsanalyser	27

4 Budgetkonsekvenser	28
4.1 Ansøgers estimater	28
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	28
4.1.2 Følsomhedsanalyser	29
4.1.2 Resultater	29
4.2 Amgros' estimater	31
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	31

5 Diskussion	32
---------------------	-----------

6 Referencer	33
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis
Handelsnavn:	Rydapt
Generisk navn:	midostaurin
Indikation:	Voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som er FLT3-mutation-positive i kombination med standard daunorubicin- og cytarabin-induktion og højdosis konsolideringskemoterapi med cytarabin. Hos patienter med komplet respons gives efterfølgende Rydapt monoterapi som vedligeholdelsesbehandling
ATC-kode:	L01XE39

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgro:	20-10-2017
Endelig ansøgning modtaget:	02-12-2017
Endelig rapport:	15-12-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	13 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

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

Midostaurin er i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år indiceret til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), hvis leukæmiceller er FLT3muterede (1). Novartis (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Rydapt, og har den 19.10 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Rydapt som standardbehandling på danske sygehuse til voksne patienter med nydiagnosticeret AML, som er positive for FLT3-mutation. 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 nydiagnosticeret AML, som er positive for FLT3 mutation, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Rydapt som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Rydapt i tillæg til kemoterapi (kurativt regime) med kemoterapi (kurativt regime).

1.2 Patientpopulation

AML er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens(2).

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener (3). Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi (4). AML rammer oftest ældre personer over 50 år og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit pr. år. Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen(5).

Af de ca. 250 nye årlige tilfælde af AML, estimerer fagudvalget, at ca. 50 % af disse kan behandles indenfor kurativt regime. Heraf vil ca. 30 % svarende til 40 nye patienter årligt være FLT3muterede og dermed opfylde kravene for behandling med Rydapt (6).

1.3 Behandling af AML

1.3.1 Behandling med Rydapt

Indikation

Midostaurin er i kombination med standard induktions- og konsoliderings-kemoterapi; efterfulgt af monoterapi som vedligeholdelsesbehandling i ét år indiceret til behandling af voksne patienter med AML, som er positive over for FLT3mutation (6).

Virkningsmekanisme

Rydapt er en multi-targeteret proteinkinasehæmmer. Rydapt inhiberer FLT3, som er muteret i 30 % af AML-patienter (7) (8). FLT3-genet er involveret i aktivering af cellevækst og celledeling, og aktiverende mutationer i

FLT3 fremmer således overlevelse og vækst af kræftceller. Patienter med høj ekspresion af FLT3-muterede alleler har en dårligere prognose med højere rater af tilbagefald og lavere overlevelse (9).

Dosering

Rydapt findes i en dosis på 25 mg per tablet.

Doseringen af Rydapt er som følger:

- Induktionsbehandling (1-2 cyklusser): Cytarabin (200 mg/m²/dag, dag 1-7 + daunorubicin (60 mg/m² IV, dag 1-3) + Rydapt (50 mg 2x/dag, dag 8-21)

Herefter ved komplet remission (CR):

- Konsolideringsbehandling (4 cyklusser): Højdosis cytarabin (3 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5) + Rydapt (50 mg 2x/dag, dag 8-21)

Herefter som mono-vedligeholdelsesbehandling i 12 måneder:

- Rydapt (50 mg 2x/dag, dag 1-28)

Ved CR kan patienter tilbydes allogen stamcelletransplantation (STC). I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime(6).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret følgende kurative regime (SOC) som relevant komparator:

- Induktionsfase (2 cyklusser). Første serie induktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m². Anden serie induktion består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m².

Herefter ved CR:

- Konsolideringsbehandling:
<60 år (2 cyklusser): Højdosis cytarabin (3 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)
>60 år (1 cyklus): Højdosis cytarabin (2 g/m²/dag, to doser per dag, dag 1, 3, og 5)

Ved CR kan patienter tilbydes allogen stamcelletransplantation. I forbindelse med transplantation udgår patienten af ovenstående behandlingsregime(6).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Rydapt hos nydiagnosticerede voksne patienter med AML, som kan behandles inden for kurativt regime, og som er FLT3-muterede.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en gennemsnitlig tidshorisont på 5 år.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Rydapt + kemoterapi (kurativt regime) efterfulgt af Rydapt vedligeholdelsesbehandling med standard of care (SOC) som består af kemoterapi (kurativt regime) for nydiagnosticerede voksne patienter med AML, som kan behandles inden for kurativt regime, og som er FLT3-muterede.

Alle analyser i denne afrapportering er baseret på AIP.

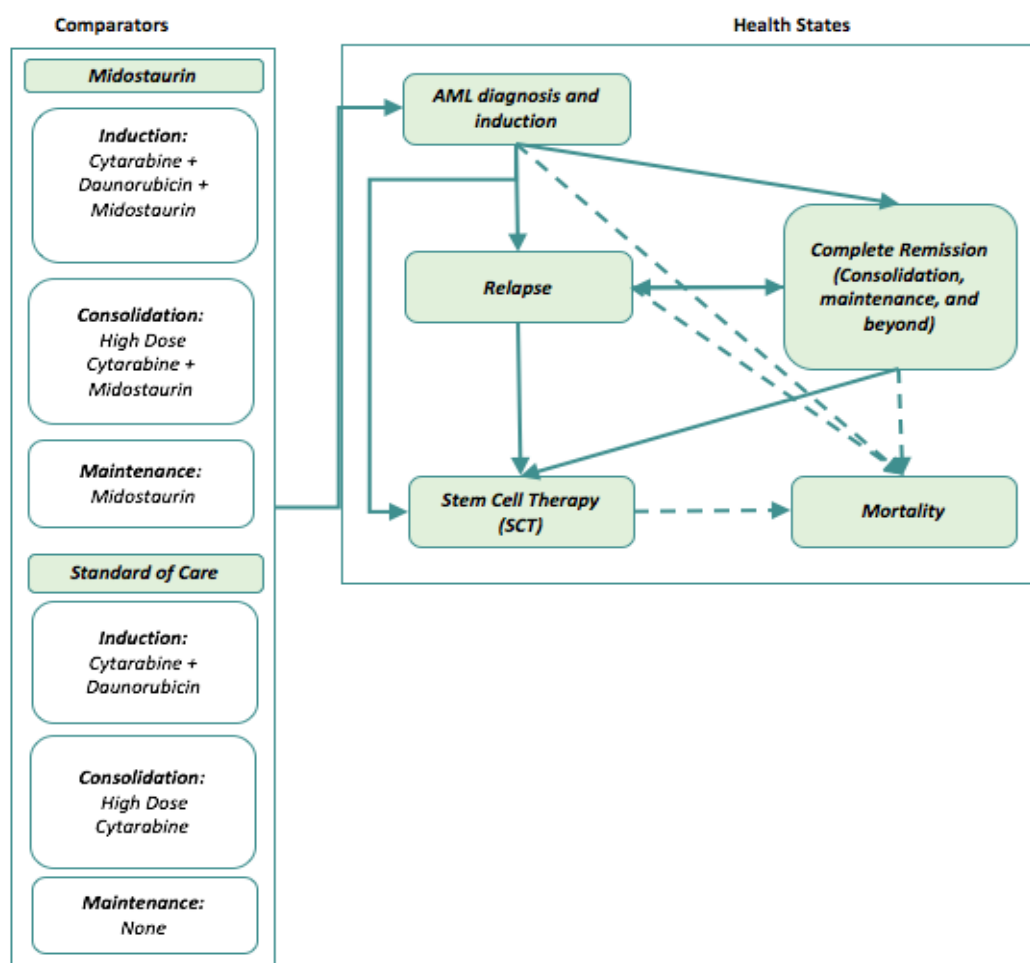
Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som bl.a. førte til usandsynligt høje langtidsomkostninger i nogle situationer, hvorfor ansøger har indsendt en ny model. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population. Modellen består af fem stadier. Den konceptuelle modelkonstruktion præsenteres i figur 1.

FIGUR 1 MODELKONTRUKTION



Kilde: Ansøgers illustration

Modellen køres som en kohortesimulering, hvor hele populationen starter i stadiet AML diagnose/induktion. Modellen er en partitioned survival model (PartSA), også kaldet area under the curve model (AUC), hvor effektdata (OS, CR, SCT) fra RATIFY-studiet styrer populationens fordeling mellem stadierne i løbet af opfølgningstiden (10).

Modellen indeholder stadierne: AML diagnose/induktion, CR, relaps, SCT, og død. Ansøger har valgt disse stadier ud fra det sædvanlige patientforløb og nuværende retningslinjer for behandling af nydiagnosticerede voksne patienter med AML, som er FL3-muterede:

- **AML diagnose/induktion:** AML diagnose er det initiale stadie i modellen og hvor induktionsbehandlingen initieres. Induktionsbehandlingen gives med målsætning om at inducere remission i patienten. AML diagnose/induktionsstadiet er andelen af patienter i behandling, som ikke er i CR. For at være berettiget til konsolideringsbehandling skal patienter opnå CR. Patienter forlader AML diagnose/induktionsstadiet, hvis én af følgende hændelser opstår: relaps (når en patient går ind i relaps-stadiet), CR (når en patient går ind i CR-stadiet og kan modtage konsolideringsbehandling), SCT (når en patient går ind i SCT-stadiet), eller død.
- **Komplet remission (CR):** I det kliniske patientforløb for AML vil patienter der opnår og opretholder CR under induktionsbehandlingen modtage konsolideringsbehandling (og potentielt SCT, hvis det vurderes passende). I RATIFY-studiet modtog patienter i Rydapt-armen også monoterapi, hvis de gennemførte konsolideringsbehandling og bibeholdte deres CR-status. I modellen er CR-stadiet baseret direkte på data på patientniveau, hvor CR-informationer blev indsamlet. Patienter gik ind i CR på datoen for CR og forlod CR efter relaps (når en patient går ind i relaps-stadiet), SCT eller død.
- **Relaps:** Patienter der slet ikke responderede, eller som ikke længere responderede på behandlingen har ansøger antaget at være i relaps-stadiet. Ansøger antager, at patienter i relaps-stadiet er de patienter, som ikke er i et hvilket som helst andet stadie. Derfor er andelen af patienter i relaps-stadiet direkte drevet af de andre helbredsstadier i modellen, og relaps-estimer er udledt fra arealet under kurven defineret af de andre helbredsstadier. Patienter i dette stadie er således en blanding af patienter, som ikke er i remission eller med progressiv sygdom (refraktorisk/relaps).
- **Stamcelleterapi (SCT):** Når det findes passende vil AML-patienter ofte modtage allogen (SCT) med målsætning om at forebygge relaps og forlænge levetiden. Time-to-event (SCT-initiering) data fra RATIFY-studiet er tilgængelige for SCT-status. Patienter som går ind i SCT-stadiet, bliver i dette stadie resten af modellen, og kan kun forlade stadiet ved død. Modellen indeholder tre tunnelstadier til at udregne stadiespecifikke omkostninger, eftersom omkostninger varierer over SCT-forløbet. Disse tunnelstadier inkluderer: SCT-behandling (når patienten gennemgår SCT), SCT-recovery (det initiale stadie der følger SCT), og post-SCT recovery (stadiet der følger recovery), som omfatter andelen af patienter, som forventes at have post-SCT-komplikationer.
- **Død:** Død er det sidste, absorberende stadie i modellen, og er baseret på OS fra de kliniske data i studiet.

Behandlingslængden (inklusiv alle behandlingsfaser) er udregnet separat baseret på andelen af patienter i behandling fra RATIFY-studiet og er således uafhængig af resultaterne for OS og CR i den økonomiske model.

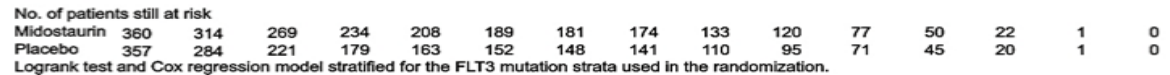
Modellen har en cykluslængde på 28 dage.

Effektmål

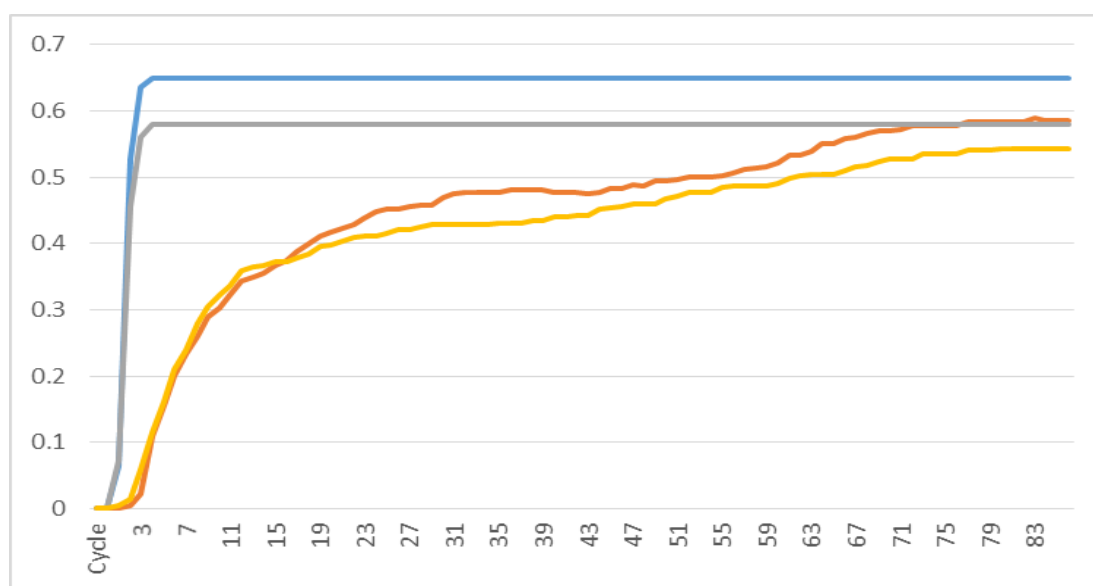
Ansøger har, på baggrund af RATIFY-studiet, valgt at de primære effektmål i modellen omfatter OS, CR og SCT. Andelen af patienter i hvert helbredsstadie over tid er estimeret ud fra tid-til-event-funktioner associeret med disse kliniske effektmål.

Overlevelse (OS)

Det primære endepunkt anvendt i studiet var OS (ikke-censureret ved tidspunkt for SCT). Figur 2 illustrerer OS Kaplan-Meier-kurverne fra RATIFY-studiet.

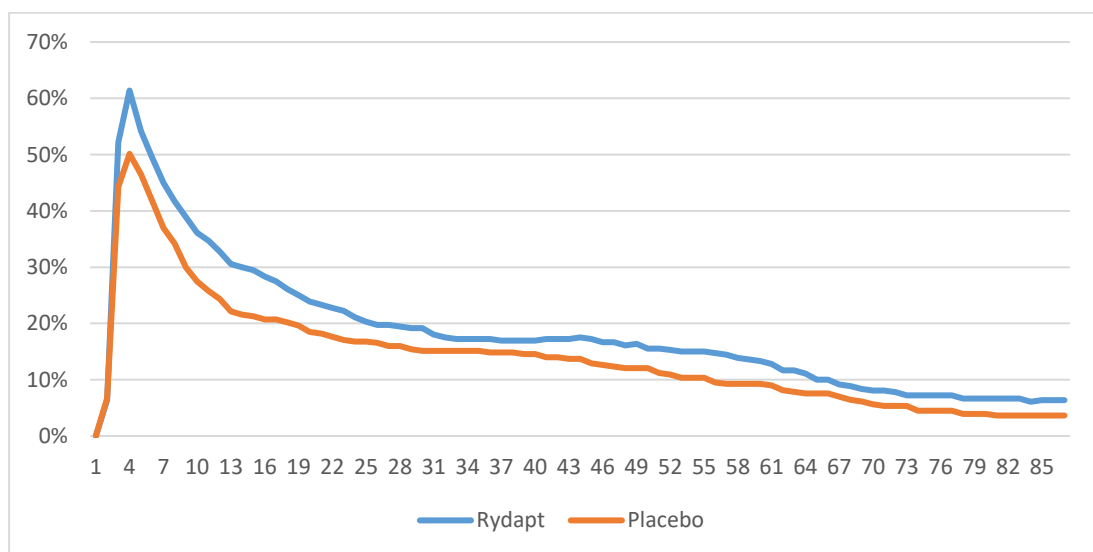


FIGUR 3: TID-TIL-CR (OPTAG) OG TID-TIL-CR-EVENT KURVER



Blå: Rydapt tid-til-CR, Grå: placebo tid-til-CR, Orange: Rydapt tid-til-CR-event, Gul: placebo tid-til-CR-event.

FIGUR 4: ANDELEN AF PATIENTER I CR-STADIET I DE FORSKELLIGE CYKLUSSE I STUDIET: RYDAPT VS. PLACEBO



Stamcelleterapi (SCT)

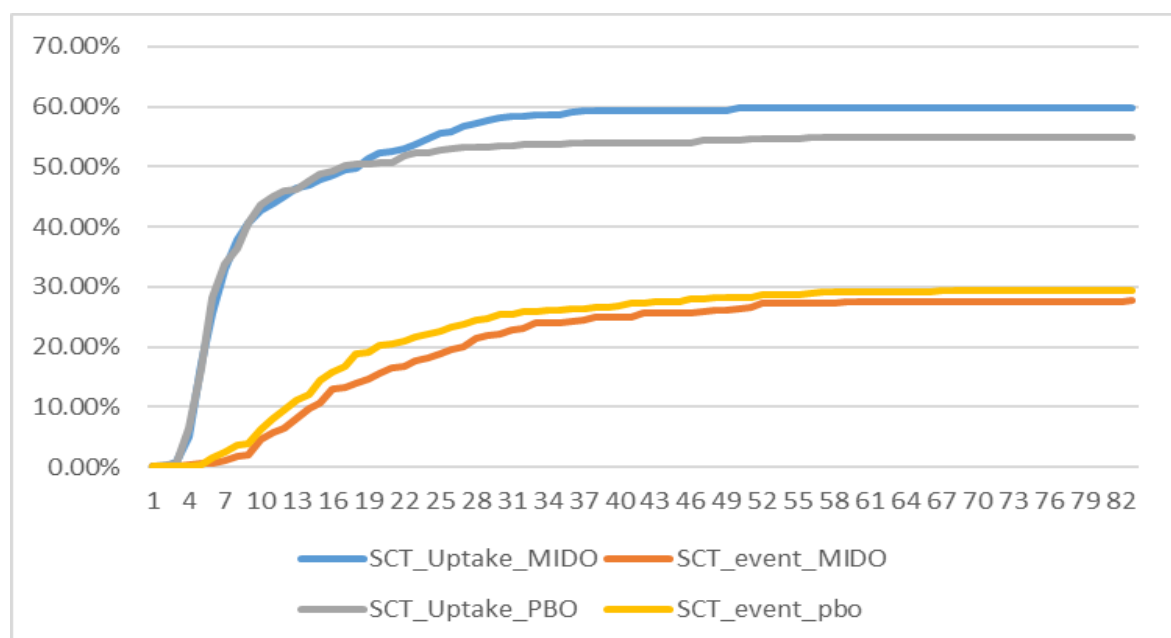
Data var tilgængelige fra de patienter som modtog SCT i RATIFY-studiet. Samlet set modtog 57 % af patienterne i studiet SCT. Proportionen var 59,4 % i Rydapt-armen og 55,2 % i placebo-armen, hvilket illustreres i figur 5. Den lidt højere andel af SCT i Rydapt-armen kan muligvis tilskrives den højere CR-andel som ses i denne gruppe.

Data for tid til SCT var i studiet tilgængeligt på patientniveau, og dette har ansøger er anvendt i modellen. Tid-til-event-kurven angiver udelukkende SCT-optaget, og tager ikke højde for patientmortalitet. For at estimere andelen af patienter i SCT-stadiet over tid har ansøger derfor anvendt en tid-til-event-kurve baseret på mortalitet (kumulativ mortalitet for SCT-patienter). Figur 5 illustrerer tid-til-event for SCT optag (illustreret med variabelen 'SCT optag'), og tid-til-event for patienter der forlader SCT-stadiet (illustreret med variabelen 'SCT-event'). De resulterende kurver (figur 6) er baseret på forskellen mellem tid-til-SCT og tid-til-event-kurverne, og

angiver en partition, som inkluderer SCT patienter, når de modtager SCT, og ekskluderer dem fra stadiet, når de dør, som medfører skift til stadiet død.

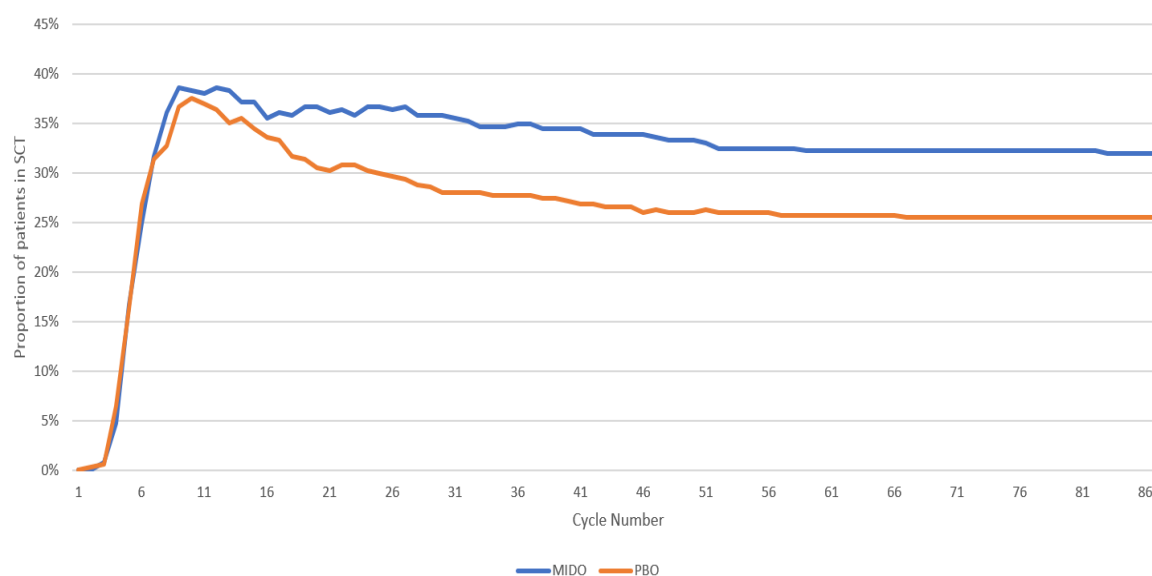
Anvendelse af SCT i modellen: Den primære funktion af SCT-endepunktet er at udlede andelen af patienter i SCT-stadiet. SCT påvirker også relaps-stadiet, eftersom patienter som ikke er i stadiet AML diagnose/induktion, CR, SCT, eller død bliver betragtes som værende i relaps-stadiet.

FIGUR 5: TID-TIL-SCT (OPTAG) OG TID-TIL-SCT-EVENT KURVER



Blå: Rydapt tid-til-SCT, Grå: placebo tid-til-SCT, Orange: Rydapt tid-til-event, Gul: placebo tid-til-event.

FIGUR 6: ANDELEN AF PATIENTER I SCT-STADIET I DE FORSKELLIGE CYKLUSSE I STUDIET: RYDAPT VS. PLACEBO



Blå: Rydapt, Orange: placebo.

Amgros' vurdering

Ansøger har valgt en PartSA-tilgang til at estimere omkostningerne for de sammenlignede lægemidler. Modellen er baseret på intention-to-treat-populationen i RATIFY-studiet, og bruger udelukkende opfølgingsdata fra studieperioden. Patientdata i RATIFY-studiet var relativt modne (i den forstand at hovedparten af hændelser opstod under studieperioden), og antages derfor at afspejle det reelle kliniske forløb. En PartSA modellerer direkte hver enkelt eventkurve som en funktion af tid siden "indgang" i modellen. Der er derfor en direkte sammenhæng mellem de kliniske effektmål og tid-til-event-funktionerne, som anvendes i PartSA til at estimere andelen af patienter i hvert helbredsstadie. Denne direkte sammenhæng gør modellen intuitivt nem at forstå og fortolke. En central antagelse i PartSA er, at eventfunktionerne modelleres uafhængigt, hvilket kan give anledning til problemer, hvis der modelleres ud over opfølgningstiden. Da ansøger udelukkende bruger opfølgingsdata i denne model er dette derfor ikke et problem. Amgros vurderer derfor at en PartSA-tilgang er acceptabel.

En overordnet antagelse i modellen er, at patienter i relaps-stadiet er de patienter, som ikke befinder sig i ét af de andre stadier. Dette betyder således, at den illustrerede modelkonstruktion (figur 1) ikke er 100 % retvisende, da patienter ikke direkte kan gå fra relaps-stadiet til ét af de andre stadier i modellen. Transitionen sker i stedet indirekte. Dette betyder samtidig også, at eftersom relapsdata er udregnet indirekte, så vil modellen ikke opfangne patienter, som bevæger sig gennem relaps-stadiet til stadierne CR, SCT eller Død inden for én cyklus. Potentielle omkostninger knyttet til relaps vil i disse scenarier derfor ikke blive opfanget i denne model.

Modellen har flere strukturelle begrænsninger. Det er f.eks. ikke muligt at opleve relaps efter SCT, hvilket ikke stemmer overens med det naturlige sygdomsforløb for patientpopulationen. Dette betyder, at patienter antages at være "raske" efter de har fået SCT, og den eneste måde de kan forlade dette stadie er til stadiet død. Amgros vurderer dog, at disse begrænsninger primært har betydning for resultatet, hvis effekten ekstrapoleres ud over opfølgningstiden. Derfor vurderer Amgros, at disse strukturelle begrænsninger kan accepteres.

En overordnet svaghed ved modellen er, at den er baseret på RATIFY-studiet, som udelukkende omfatter patienter mellem 18-60 år. Den ansøgte population omfatter også patienter ældre end 60 år. Amgros mener derfor ikke modellen kan anvendes til at estimere omkostningerne for patienter over 60 år.

Amgros vurderer, at den indsendte modeltilgang er acceptabel for patienter mellem 18-60 år, men mener ikke den er anvendelig for patienter ældre end 60 år.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et hospitalsperspektiv. Tidshorisonten i analysen er 5 år, hvilket svarer til 65 cyklusser af 28 dage. Omkostningerne diskonteres med 4 % per år jf. Amgros' metodevejledning (1).

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 (2).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

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

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemiddelbehandling, indlæggelser, ambulant behandling, stamcelletransplantationer, bivirkninger (bivirkninger af grad 3-4, som opstod hos ≥ 5 % af patienterne), og mortalitetsomkostninger. Eftersom kemoterapi gives som en del af indlagt behandling og omkostningerne i analysen bliver estimeret gennem DRG-takster, har ansøger antaget at omkostningerne til kemoterapibehandlingen er inkluderet i DRG-taksten. Omkostningerne for Rydapt er tillagt DRG-taksterne for hvert helbredsstadie.

Amgros vurdering

Amgros vurderer, at ansøger har inkluderet alle de ressourcetræk, der er drivende for de samlede lægemiddelomkostninger ved de to behandlingsregimer. Ansøger har ikke inkluderet hverken tværsektorielle omkostninger eller patientomkostninger. Amgros vurderer, at det er plausibelt, at de to behandlingsregimer ikke vil resultere i forskelle i omkostningerne uden for hospitalet, hvorfor ansøgers valg virker rimeligt. Amgros mener derimod, at der potentielt vil være forskel i omkostningerne forbundet med patienternes tid mellem de to behandlingsregimer, eftersom konsolideringsfasen varer 4 cyklusser for Rydapt-armen, men den blot varer 2 cyklusser for SOC-armen. Dette vil dog være uden betydning for analysens samlede resultat.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 1: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris (DKK)	Enhedspris (DKK)	Kilde
Rydapt	25 mg	112 tabletter	100.133,02	894,05	Novartis

Dosering lægemiddelbehandling

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for Rydapt, som specificeres i Medicinrådets protokol. Denne fremgår af tabel 2.

TABEL 2: DOSERING AF RYDAPT

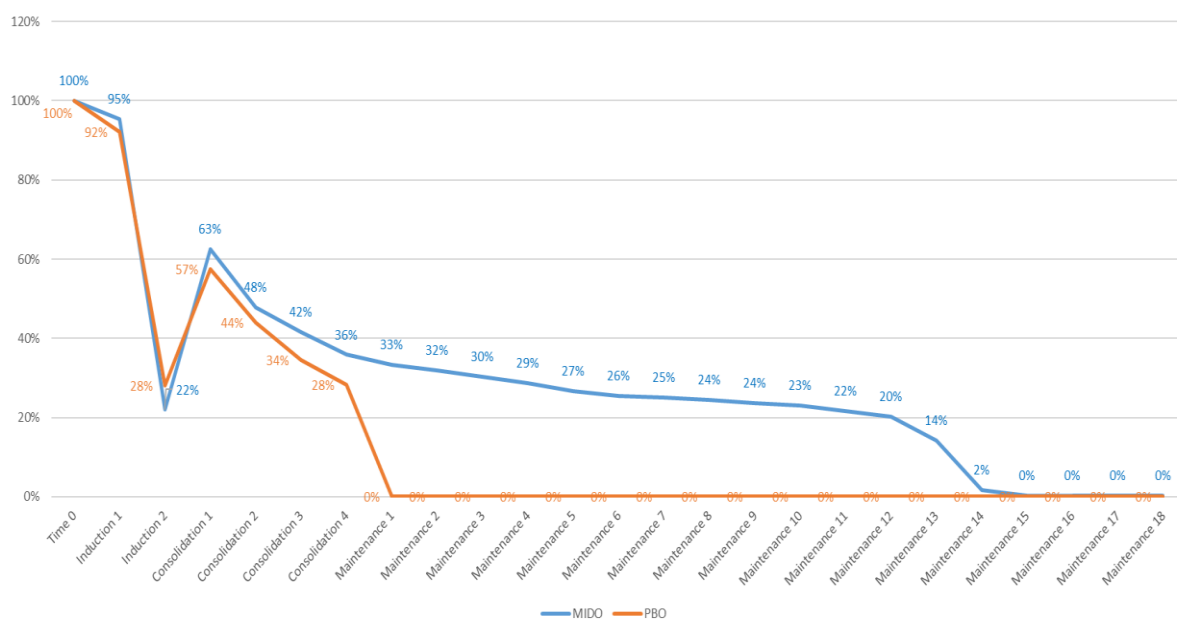
Cyklus	Behandlingsdag	Dosis
Induktion	Dag 8-21	50 mg to gange dagligt (100 mg per døgn)
Konsolidering	Dag 8-21	50 mg to gange dagligt (100 mg per døgn)
Vedligeholdelse	Dag 1-28	50 mg to gange dagligt (100 mg per døgn)

Ansøger har, som tidligere nævnt, modelleret handlingslængden uafhængig af CR og OS, da den er baseret direkte på data på patientniveau. Ansøger har således udledt behandlingslængden ud fra andelen af patienter, som modtog hver behandlingscyklus i studiet.

Figur 7 illustrerer andelen af patienter, som nåede til hver behandlingscyklus, som indikeres af x-aksen. Ca. 36 % og 28 % af hhv. Rydapt- og SOC-patienterne nåede til den sidste (fjerde) cyklus af konsolideringsbehandlingen. Ca. 33 % af patienterne i Rydapt-armen påbegyndte monoterapi, hvor 20 % af patienter gennemførte alle 12 cyklusser.

Ansøger har jf. Medicinrådets protokol antaget, at patienterne i SOC-armen kun modtager 2 cyklusser med konsolideringsbehandling. Således antages det, at de 34 % og 28 % af patienterne i SOC-armen, som modtog hhv. 3. og 4. cyklus af konsolideringsbehandling i RATIFY-studiet i stedet stopper behandlingen efter 2 cyklusser.

FIGUR 7: ANDELEN AF PATIENTER SOM NÅEDE TIL HVER BEHANDLINGSFASE/CYKLUS



Blå: Rydapt, Orange: SOC.

Ansøger har inkluderet lægemiddelspild for Rydapt i analysen. Ansøger antager således, at hvis en patient havde mere end nul dages behandling i hver cyklus, så vil den samlede omkostning for alle doserne i denne cyklus blive medregnet.

Amgros' vurdering

Den anvendte dosis for Rydapt stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol.

Amgros vurderer ligeledes, at inkludering af lægemiddelspild afspejler det reelle forbrug i praksis.

Amgros accepterer den valgte dosering.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med behandling, SCT, bivirkninger og død i modellen.

Behandlingsomkostninger til lægemiddelregimerne

Til at estimere ressourceforbruget forbundet med frekvensen af indlæggelser, dagstidsindlæggelser og ambulante besøg i de relevante behandlingsfaser har ansøger adspurgt tre kliniske eksperter (KOLs) inden for behandling af AML i Danmark. Frekvenserne fremgår af tabel 3.

TABEL 3: KOL ESTIMATER AF FREKVENSER FOR HOSPITALSRESSOURCEFORBRUG

Beskrivelse	Frekvens af indlæggelsesdage per måned	Frekvens af dagstidsindlæggelser (ikke overnattende) per måned	Frekvens af ambulante besøg per måned
	Gennemsnit af KOL	Gennemsnit af KOL	Gennemsnit af KOL
Induktion	22 dage	2 dage	6,5 dage
Konsolidering	10 dage	1 dag	12 dage
Relaps	23 dage	2 dage	8 dage
Remission	0 dage	0 dage	0,5 dage

Til at værdisætte ressourceforbruget for indlæggelser ved induktionsbehandling har ansøger anvendt taksten DRG 1703 (trimpunkt på 14 dage). Ansøger har tillagt en daglig omkostning på 2.012 DKK for indlæggelser der varer mere end 14 dage jf. taksvejledningen (11). Til at værdisætte ressourceforbruget for indlæggelser ved konsolidering og relaps har ansøger anvendt taksten DRG 1712 (trimpunkt på 9 dage). Ansøger har ligeledes tillagt en daglig omkostning på 2.012 DKK for indlæggelser der varer mere end 9 dage (11). For dagstidsindlæggelser har ansøger anvendt taksten DAGS PG11 F og til ambulante besøg har ansøger anvendt taksten DAGS BG50C. Taksterne, beskrivelser, indlæggelsesdage (hvor det er relevant) og enhedsomkostninger illustreres i tabel 4.

TABEL 4: DRG-TAKSTERNE ANVENDT TIL AT VÆRDISÆTTE RESSOURCEFORBRUGET FOR BEHANDLINGSOMKOSTNINGERNE

DRG-kode	Beskrivelse	Enhedsomkostning (DKK)	Indlæggelsesdage (trimpunkt)	Antaget behandlingsfase
DRG 1703	Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år.	73.847	14	Induktion
DRG 1712	Kompleks kemoterapi på svulster i lymfatisk og bloddannende væv, pat. mindst 18 år	29.575	9	Konsolidering og relaps
N.A.	Indlæggelsesdage ud over trimpunktet	2.012*	N.A.	Alle faser, hvor sengedage overstiger trimpunktet, specificeret i DRG-koden
PG11F	Dagstidsindlæggelser, Medicinbehandling, grp. 6	6.540	N.A.	Alle faser for dagstidsindlæggelser
BG50C	Ambulant besøg, med journaloptagelse	1.361	N.A.	Alle faser for ambulante besøg

* Takstsystem Vejledning 2017, side 16.

N.A.: Ikke relevant

De resulterende omkostninger er illustreret i tabel 5. De gennemsnitlige KOL-estimer er anvendt i ansøgers hovedanalyse. Betydningen af de særskilte KOL-estimer har ansøger belyst i følsomhedsanalyser.

TABEL 5: BEHANDLINGSOMKOSTNINGER PER HELBREDSSTADIE UDLEDT FRA KOL-ESTIMATER FOR RESSOURCEFORBRUG

Helbredsstadie	Gennemsnitlige omkostning (DKK)
Induktion	109.690
Konsolidering	58.175
Relaps*	81.603
Remission/relaps	681

*Engangsomkostning

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at den valgte tilgang virker acceptabel. Ansøger underbygger antagelserne og de valg der er foretaget.

Det er en styrke, at ansøger har anvendt 3 forskellige kliniske eksperter i Danmark til at estimere ressourceforbruget i de forskellige stadier, hvorfor estimerne til en vis grad bør afspejle dansk klinisk praksis. Der er dog relativt stor spredning i KOL-estimerne, hvorfor de er belagt med en vis usikkerhed. Amgros vurderer dog, at dette har mindre betydning for de samlede resultater, hvilket også belyses i følsomhedsanalyserne.

I ansøgers analyse fremgår det ikke eksplicit, hvordan relaps er defineret i KOL-estimerne. Amgros mener ikke det er plausibelt, at frekvensen af besøg på sygehuset overstiger antallet af dage i en måned for relaps-gruppen. Ansøger har efterfølgende redegjort for dette, og relaps-stadiet i tabel 3 varer kun en enkelt cyklus per patient, og dækker over opstart af nyt intensivt kemoregime. Derefter antages det at ressourceforbruget per cyklus for patienter i relaps er lig ressourceforbruget for patienter i CR jf. tabel 5. Denne tilgang vil potentielt underestimere ressourceforbruget for relaps-patienter, da patienter som bliver i stadiet relaps i virkeligheden ofte vil være forbundet med flere omkostninger end patienter i CR. Eftersom flere patienter befinder sig i relaps-stadiet for SOC kan ansøgers valg derfor betragtes som konservativ.

Amgros vurderer derfor at tilgangen er acceptabel.

Omkostninger til stamcelletransplantationer

Ansøger har estimeret gennemsnitomkostningerne forbundet med allogen stamcelletransplantation per patient. Til dette har ansøger anvendt taksterne DRG 2628 (behandlingsomkostninger) og DRG 2630 (komplikationsomkostninger).

SCT-omkostningen er tillagt som en engangsomkostning for alle patienter, som modtager en SCT. Ansøger antager, at patienterne befinder sig i SCT-stadiet i 3 cyklusser, og går så videre til hhv. short-term og long-term recovery post SCT. Ansøger antager at omkostningerne for long term recovery post SCT er identiske med omkostningerne for CR, dog med den antagelse, at 39 % af patienterne har langsigtede komplikationer (12). Ansøger har ved komplikationer anvendt taksten DRG 2630 (tilstand med allogen knoglemarvstransplantation, pat mindst 18 år).

Ansøger har i tillæg antaget, at SCT'er er forbundet med omkostninger til opfølgende kontroller på ambulatoriet i stadiet SCT. Ansøger har antaget, at omkostningerne kan estimeres ved at anvende den samme behandlingsprotokol som i Sverige med ugentlige ambulante besøg. Estimerne er baseret på information fra Karolinska Universitetshospitals center for allogen stamcelletransplantation (CAST) (13). Ansøger har i stadiet SCT antaget

fire besøg på ambulatoriet per cyklus forbundet med opfølgende kontroller de første tre cyklusser efter operationen, og i post-recovery SCT-stadierne antaget et besøg på ambulatoriet hver anden måned resten af patientens levetid. Til dette har ansøger anvendt taksten DAGS BG50C (ambulant besøg per besøg, med journaloptagelse. Tabel 6 illustrerer ressourceforbruget som ansøger har antaget om enhedsomkostningerne for SCT. Taksten for opfølgninger og kontrol fremgår af tabel 4.

TABEL 6: ESTIMERET RESSOURCEFORBRUG OG OMKOSTNINGER VED STAMCELLETRANSPLANTATIONER

Beskrivelse	Takst	Kilde	Forbrug	Enheds-omkostning (DKK)	Samlet omkostning (DKK)
Stamcelletransplantation	DRG 2628 K, Allogen stamcelletransplantation, pat. mindst 18 år	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017	1	399.269	399.269
Komplikationer	DRG 2630, tilstand med allogen knoglemarvstransplantation, pat. mindst 18 år	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017	39 %	137.553	53.646
Total					452.915

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser virker rimelige.

Det virker rimeligt at antage, at en del af patienterne, som modtager SCT vil opleve langsigtede komplikationer. Andelen af patienter som oplever langsigtede komplikationer er baseret på et globalt registerstudie fra 2011, som bl.a. omfatter 4.017 AML-patienter i perioden 1980-2003. Hvorvidt estimatet er repræsentativt for nuværende dansk kliniske praksis har ansøger ikke redegjort for. Af denne grund belyses de økonomiske konsekvenser ved ændringer af dette estimat i følsomhedsanalyserne.

Der er ligeledes usikkerhed forbundet med at bruge retningslinjerne fra et svensk center, da dansk praksis kan afvige fra dette. Estimaten har dog meget lille betydning for det samlede resultat.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har i modellen inkluderet enhver grad 3/4 bivirkning med en prævalens på $\geq 5\%$, registreret i RATIFY-studiet for hver af de tre behandlingsfaser (induktion, konsolidering, og monoterapi). Bivirkninger af mindre grad er ikke inkluderet i modellen, da ansøger antager at disse bivirkninger ikke vil medføre betydelige omkostninger. Omkostninger til bivirkninger er i modellen kun tillagt patienter i behandling (dvs. når patienter er i et stadie, hvor de ikke modtager lægemiddelbehandling, så vil de ikke blive tillagt omkostninger for bivirkninger). Prævalensen af bivirkninger for de særskilte faser er udledt fra resultaterne af det kliniske studie. For at estimere prævalensen af bivirkninger per 28 dages behandlingscyklus for hver bivirkning har ansøger divideret prævalensen i det kliniske studie med den gennemsnitlige tid i behandling i det kliniske studie (i antal cyklusser):

$$\text{Prævalensen af bivirkninger i en 28 dages cyklus} = \frac{\text{Prævalensen af bivirkninger i studiet}}{\text{Gennemsnitlig tid i behandling}}$$

Ansøger har estimeret omkostningerne til bivirkninger ud fra et sæt antagelser samt enhedsomkostninger baseret på DRG-takster eller regionale hospitalsprislistes (se tabel 19 i *Appendix: Omkostninger til bivirkninger* for yderligere detaljer). Omkostninger til alle bivirkninger justeret per 28 dages cyklus illustreres i tabel 7. Ansøger har estimeret omkostningerne for Rydapt og SOC som summen af alle bivirkninger og de dertilhørende enhedsomkostninger:

$$\begin{aligned} & \text{Gennemsnitlige omkostninger til bivirkninger per 28 dages cyklus} \\ &= \sum (\% \text{ pr evalens af bivirkninger i en 28 dages cyklus}) \\ &\times (\text{enhedsomkostninger for bivirkninger}) \end{aligned}$$

For at udregne de samlede omkostninger i hver behandlingsarm og behandlingsfase har ans oger multipliceret behandlingsvarigheden (defineret som andelen af patienter i behandling i hver cyklus, baseret p  patientdata fra RATIFY-studiet) med den gennemsnitlige omkostning for bivirkninger (per 28 dages cyklus):

$$\begin{aligned} & \text{Totale omkostninger til bivirkninger} \\ &= (\text{behandlingsvarighed}) \times (\text{gennemsnitsomkostninger for bivirkninger}) \end{aligned}$$

TABEL 7: OMKOSTNINGER OG PR EVALENS FOR BIVIRKNINGER (JUSTERET PER 28 DAGS CYKLUS)

Bivirkninger	DKK*	Induktion		Konsolidering		Vedligeholdelse	
		Rydapt	SOC	Rydapt	SOC	Rydapt	SOC
Platelet count decreased	6.215	50,15%	49,99%	33,07%	34,16%	0,18%	1,71%
Neutrophil count	8.923	48,03%	49,20%	32,33%	34,50%	0,89%	1,05%
Haemoglobin	9.515	45,90%	42,55%	28,75%	28,69%	0,09%	0,00%
Febrile neutropenia	31.944	39,06%	41,13%	21,00%	20,49%	0,09%	0,00%
Leukopenia NOS	8.923	11,85%	13,60%	8,04%	10,25%	0,27%	0,00%
Lymphopenia	8.923	7,14%	8,70%	6,85%	9,05%	0,71%	0,26%
Diarrhoea NOS	10.550	6,38%	6,96%	1,79%	2,22%	0,09%	0,26%
Hypokalaemia	15.319	5,62%	6,80%	2,09%	3,25%	0,00%	0,13%
Alanine aminotransferase increased	2.915	3,19%	2,85%	3,28%	2,22%	0,45%	0,53%
Dermatitis exfoliative NOS	10.727	6,38%	3,48%	0,89%	0,68%	0,09%	0,00%
Fatigue	2.915	2,13%	3,64%	2,83%	1,71%	0,09%	0,13%
Hyperglycaemia NOS	10.743	1,52%	1,90%	1,79%	1,37%	0,27%	0,66%
Pneumonitis NOS	43.330	2,74%	2,85%	1,19%	1,71%	0,00%	0,13%
Nausea	8.206	2,43%	4,27%	0,74%	1,71%	0,00%	0,00%
Hyponatraemia	10.743	4,10%	2,85%	0,74%	0,68%	0,00%	0,00%
Blood bilirubin increased	2.915	3,34%	2,85%	0,60%	0,68%	0,00%	0,00%
Infection	35.542	1,37%	1,27%	1,94%	1,37%	0,09%	0,00%
Hypophosphataemia	10.743	2,28%	3,64%	0,74%	0,85%	0,00%	0,26%
Gamma-glutamyltransferase increased	2.915	1,67%	2,85%	0,74%	1,02%	0,09%	0,00%
Hypocalcaemia	10.743	2,74%	2,53%	0,30%	0,34%	0,00%	0,00%
Radiation mucositis	10.550	2,28%	3,32%	0,30%	1,02%	0,00%	0,00%
Hypoalbuminaemia	10.550	2,58%	2,69%	0,45%	0,17%	0,00%	0,00%
Syncope	10.550	0,46%	0,00%	1,79%	1,20%	0,00%	0,13%

*Enhedsomkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer den valgte tilgang.

Mortalitetsomkostninger

Ansøger har antaget, at det mortalitets-relaterede ressourceforbrug er 14 dages indlæggelse og 14 besøg af en onkolog (ét besøg per dag). Til at værdisætte de 14 dages indlæggelse har ansøger anvendt taksten DRG 1703, og til at værdisætte et besøg af en onkolog har ansøger anvendt taksten DAGS BG50C.

Amgros' vurdering

Ansøgers antagelser virker rimelige. Antagelserne har meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer den valgte tilgang.

Patientomkostninger

Ansøger har udeladt patientomkostninger i analysen. Ansøger begrundet dette med, at vedligeholdelsesbehandling med Rydapt er oral, og kan administreres af patienten i hjemmet. For induktions- og konsolideringsbehandlingen er der ikke forskel i patienttid mellem de to behandlingsregimer.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der er en begrænset forskel i patientomkostningerne mellem de to behandlingsregimer. Eftersom patienter som behandles med Rydapt modtager op til 4 konsolideringsbehandlinger, mens patienter som modtager SOC kun modtager op til 2 konsolideringsbehandlinger, så vil der være en forøget patientomkostning forbundet med Rydapt. Derudover vil der ligeledes være forskel i patientomkostningerne knyttet til bivirkninger og stamcelletransplantationer samt efterfølgende kontroller. Andelen af bivirkninger og stamcelletransplantationer er i RATIFY-studiet lidt højere for Rydapt-armen, hvorfor Rydapt vil være forbundet med større patientomkostninger end SOC. Forskellen i de tre elementer er dog meget begrænset, og har imidlertid meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer den valgte tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet diverse følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne (tabel 8). Alle analyserne er envejs følsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante.

TABEL 8: SCENARIER I ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER

	Optimistisk	Hovedanalyse	Konservativ
Tekniske antagelser			
Diskonteringsrate	0 %	4 %	6 %
Efficacy af Rydapt			
Rydapt OS (CI nedre grænse / CI øvre grænse)	0,81	1,00	1,23
CR rate (RR)	0,88	1,00	1,14
SCT rate (RR)	0,89	1,00	1,12
Behandlingsvarighed			
Vedligeholdelsesbehandling (cyklusser)	0	12	18
Omkostninger			
Omkostninger til Rydapt	80 %	100 %	120 %
Behandlingsomkostninger under lægemiddelbehandling eller CR	80 %	100 %	120 %
Omkostninger til relaps og hospitalsomkostninger efter relaps	80 %	100 %	120 %
Omkostninger til kontrol efter SCT	80 %	100 %	120 %
Omkostninger til SCT	80 %	100 %	120 %
Induktionsomkostninger for bivirkninger	80 %	100 %	120 %
Konsolideringsomkostninger for bivirkninger	80 %	100 %	120 %
Vedligeholdelsesomkostninger for bivirkninger	80 %	100 %	120 %
Mortalitetsomkostninger	80 %	100 %	120 %

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at ansøger har udarbejdet relevante følsomhedsanalyser, og variationen i værdierne virker ligeledes plausible. Især behandlingsvarigheden for vedligeholdelsesbehandlingen er relevant at belyse betydningen af, da enkelte patienter i RATIFY-studiet modtog flere end de 12 cyklusser jf. figur 7. Amgros mener dog at det optimistiske estimat for vedligeholdelsesbehandlingslængden ikke er urealistisk, eftersom det ikke er plausibelt at alle patienter ikke vil modtage vedligeholdelsesbehandling med Rydapt. Amgros anvender i stedet 6 cyklusser som det optimistiske estimat for behandlingsvarigheden af vedligeholdelsesbehandlingen af Rydapt.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario

De modelinput som er anvendt i ansøgers hovedanalyse er opsummeret i tabel 9.

TABEL 9: OPSUMMERING AF INPUTVARIABLER I HOVEDANALYSEN

Variabel	Værdi	Beskrevet i afsnit:
Modelkarateristika		
Diskonteringsrate	4 %	Analyseperspektiv
Tidshorizont	5 år	Analyseperspektiv
Behandlingsvarighed		
Max varighed af induktion (cyklusser*). Baseret på studiedosering og danske guidelines (6).	2	Dosering lægemiddelbehandling
Max varighed af konsolidering (cyklusser*). Baseret på studiedosering og danske guidelines (6).	Rydapt: 4 SOC: 2	Dosering lægemiddelbehandling
Varighed af SCT (cyklusser*). Baseret på interviews med kliniske eksperter ¹ .	3	Omkostninger til stamcelletransplantationer
Varighed af SCT recovery (cyklusser*). Baseret på interviews med kliniske eksperter ¹ .	10	Omkostninger til stamcelletransplantationer
Lægemiddelomkostninger (per cyclus*), DKK		
Induktion midostaurin	50.066	Enhedspriser og dosering
Konsolidering midostaurin	50.066	
Monoterapi midostaurin	100.133	Enhedspriser og dosering
Gennemsnitlig SCT omkostning	452.915	Omkostninger til stamcelletransplantationer
Behandlingsomkostninger, DKK		
Induktion	109.690	Behandlingsomkostninger til lægemidlerne
Konsolidering	58.175	
Komplet remission	681	
Relaps*	81.603	
Relaps kontrolbesøg	681	
SCT	5.444	
SCT recovery	681	
Mortalitetsomkostninger		
Total mortalitetsomkostning	92.901	Mortalitetsomkostninger
Enhedsomkostninger for bivirkninger		
Platelet count decreased	6.215	Omkostninger til bivirkninger
Neutrophil count	8.923	
Haemoglobin	9.515	
Febrile neutropenia	31.944	
Leukopenia NOS	8.923	
Lymphopenia	8.923	
Diarrhoea NOS	10.550	

Variabel	Værdi	Beskrevet i afsnit:
Hypokalaemia	15.319	
Alanine aminotransferase increased	2.915	
Dermatitis exfoliative NOS	10.727	
Fatigue	2.915	
Hyperglycaemia NOS	10.743	
Pneumonitis NOS	43.330	
Nausea	8.206	
Hyponatraemia	10.743	
Blood bilirubin increased	2.915	
Infection	35.542	
Hypophosphataemia	10.743	
Gamma-glutamyltransferase increased	2.915	
Hypocalcaemia	10.550	
Radiation mucositis	10.550	
Hypoalbuminaemia	10.550	
Syncope	10.550	

¹ Baseret på interviews med kliniske eksperter fra UK og Canada.

Omkostninger, inddelt per kategori, er illustreret i tabel 10. De totale omkostninger per patient for Rydapt-armen er estimeret til at være 1.129.802 DKK og 605.114 DKK i SOC-armen, som resulterer i inkrementelle omkostninger på 524.687 DKK for Rydapt over en 5-års tidshorisont.

Den anvendte lægemiddelpris på Rydapt i analysen er på AIP-niveau.

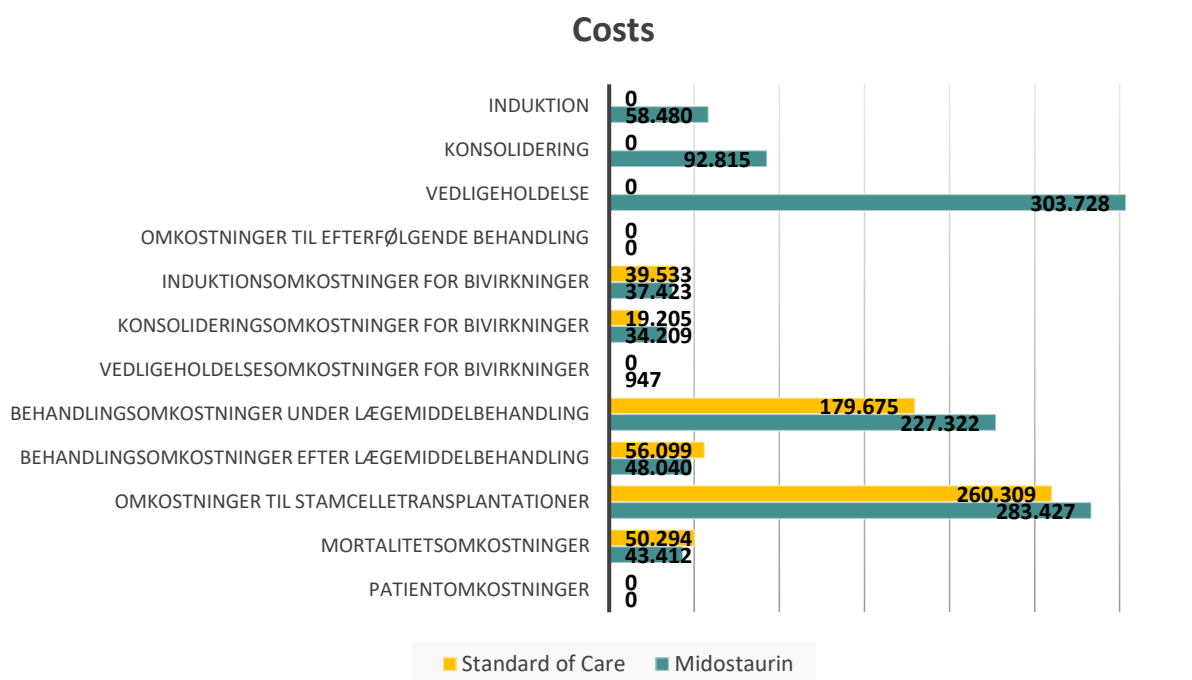
TABEL 10: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 5 ÅR, DKK, DISKONTEREDE TAL

	Rydapt	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	455.023	0	455.023
Behandlingsomkostninger	275.362	235.774	39.588
Omkostninger til stamcelletransplantationer	283.427	260.309	23.117
Omkostninger til bivirkninger	72.578	58.737	13.841
Patientomkostninger	0	0	0
Mortalitetsomkostninger	43.412	50.294	-6.882
Totale omkostninger	1.129.802	605.114	524.687

Meromkostningerne drives primært af omkostningerne til Rydapt, som anvendes i løbet af de første ca. 1,5 år af behandlingen. Hovedparten af omkostningerne til Rydapt opstår under vedligeholdelsesfasen, hvor Rydapt indgives i 28 dage per måned vs. 14 dage per måned i induktions- og konsolideringsfasen.

Figur 8 illustrerer de ikke-aggregerede omkostninger i ansøgers hovedanalyse, som viser omkostningerne tilknyttet hver enkelt behandlingsfase.

FIGUR 8: OMKOSTNINGER PER BEHANDLINGSFASE, DKK, DISKONTEREDE TAL



Grøn: Rydapt, Orange: SOC

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

I tabel 13 illustreres resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser. Heraf fremgår det af analysens resultater er mest følsomme over for varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen, hvor en ændring i behandlingsvarigheden fra hovedanalysens 12 måneder til 0 og 18 måneder resulterer i meromkostninger på hhv. 220.012 DKK og 540.746 DKK. Derudover resulterer i meromkostninger på hhv. 433.683 DKK og 615.692 DKK. Resultatet af analysen er ikke særlig følsomt over for ændringer i de andre variabler.

TABEL 11: RESULTATERNE AF ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, DKK, DISKONTEREDE TAL

	Optimistisk	Hovedanalyse	Konservativ
Tekniske antagelser			
Diskonteringsrate (0 %, 3 %, 5 %)	540.303	524.687	517.332
Efficacy af Rydapt			
Rydapt OS (CI-/CI+) (0,81; 1; 1,23)	525.850	524.687	523.861
CR rate (RR) (CI-/CI+) (0,88; 1; 1,14)	522.854	524.687	527.698
SCT rate (RR) (CI-/CI+) (0,89; 1; 1,12)	540.000	524.687	508.807
Behandlingsvarighed			
Vedligeholdelsesbehandling (0 cyklusser, 12 cyklusser, 18 cyklusser)	220.012	524.687	540.746
Omkostninger			
Omkostninger til Rydapt (80 %, 100 %, 120 %)	433.683	524.687	615.692
Behandlingsomkostninger under lægemiddelbehandling eller CR (80 %, 100 %, 120 %)	514.604	524.687	534.771

Omkostninger til relaps og hospitalsomkostninger efter relaps (80 %, 100 %, 120 %)	526.533	524.687	522.842
Omkostninger til kontrol efter SCT (80 %, 100 %, 120 %)	523.480	524.687	525.894
Omkostninger til SCT (80 %, 100 %, 120 %)	520.624	524.687	528.750
Induktionsomkostninger for bivirkninger (80 %, 100 %, 120 %)	525.109	524.687	524.265
Konsolideringsomkostninger for bivirkninger (80 %, 100 %, 120 %)	521.687	524.687	527.688
Vedligeholdelsesomkostninger for bivirkninger	524.498	524.687	524.877
Mortalitetsomkostninger	526.064	524.687	523.311

3.3 Amgros' hovedanalyse

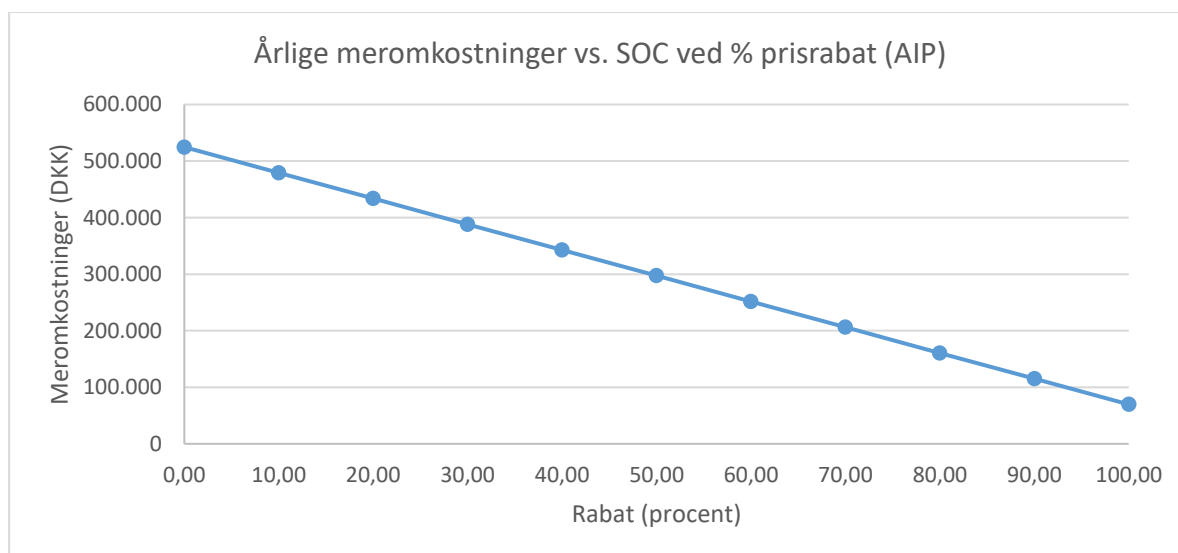
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros vurderer overordnet, at modelstrukturen og de indlagte antagelser i ansøgers analyse er anvendelige til at estimere omkostningerne for de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros anvender derfor ansøgers hovedanalyse som estimatet for de samlede meromkostninger per patient over en tidshorisont på 5 år.

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Rydapt har på meromkostningerne har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer. Analysen tager udgangspunkt i de lægemiddelomkostninger, som er afrapporteret i afsnittet om lægemiddelomkostninger og ressourceforbrug. Lægemiddelomkostningerne for Rydapt reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

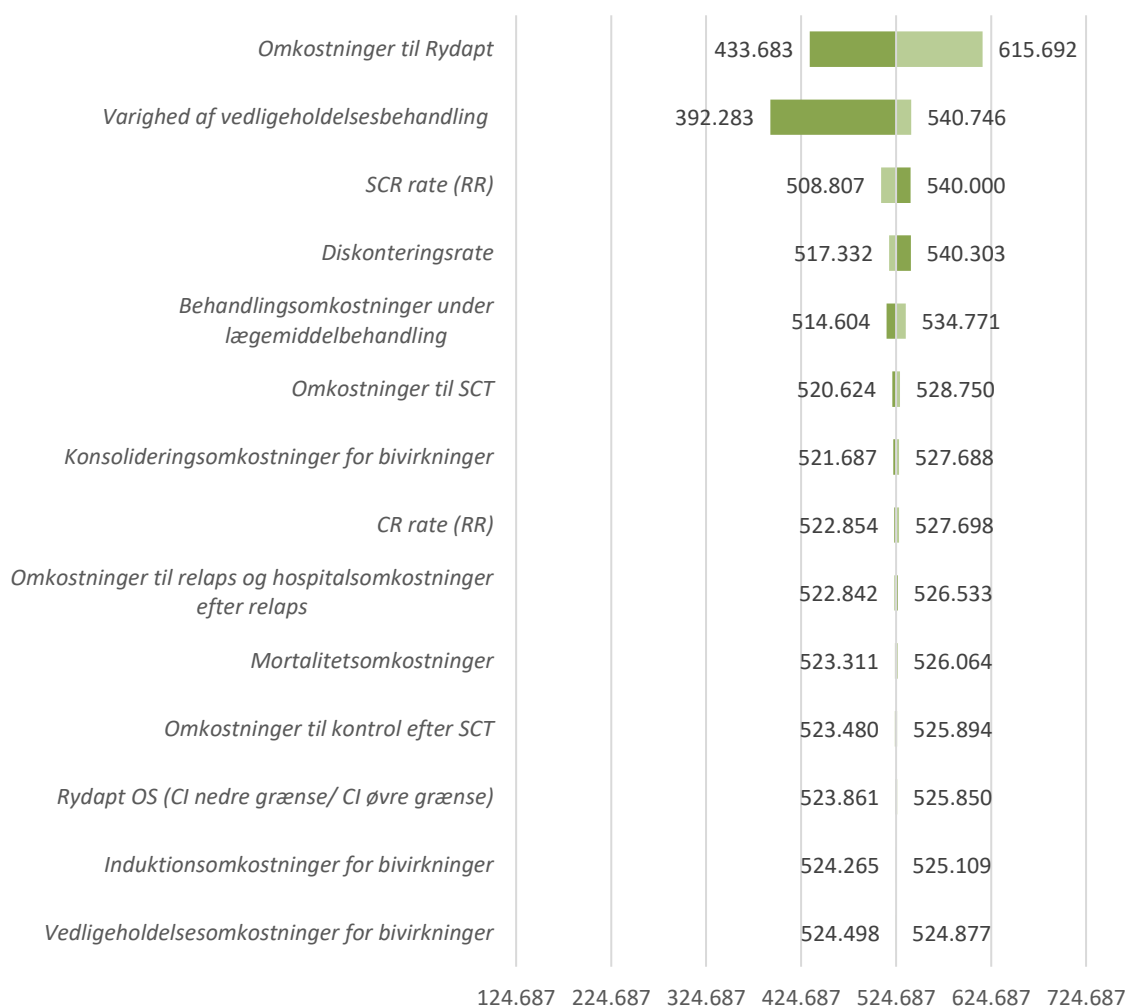
FIGUR 9: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



3.4 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros vurderer overordnet, at ansøgers udarbejdede følsomhedsanalyser er relevante. Den eneste justering er, som nævnt tidligere, en ændring af den nedre grænse for længden af vedligeholdelsesbehandlingen fra 0 cyklusser til 6 cyklusser. Denne ændring medfører, at resultatet i stedet er mest følsomt over for ændringer i omkostningerne til Rydapt og næstmest følsomt over for længden af vedligeholdelsesbehandlingen. Amgros har illustreret resultaterne i et tornado-diagram, hvor parametrene er sorteret efter størrelsen af ændringen i resultatet (figur 10).

FIGUR 10 TORNADO-DIAGRAM DER ILLUSTRERER FØLSOMHEDEN OF MEROMKOSTNINGERNE FOR ÆNDRINGER I PARAMETRENE



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 estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Der diagnosticeres ca. 250 nye tilfælde af AML om året i Danmark. Ca. 52 % af patienterne kan behandles inden for kurativt regime, hvoraf 30 % er FLT3-muterede. Dermed er der ca. 40 nydiagnosticerede patienter med AML per år, som opfylder kravene til behandling med Rydapt (6). Ansøger har estimeret antallet af patienter, som opfylder kravene til behandling med Rydapt per år over 5 år ud fra en årlig vækstrate i populationen i Danmark på 0,81 % i 2016 (Tabel 13) (14).

TABEL 12: ANSØGERS ESTIMAT AF PATIENTPOPULATIONEN SOM OPFYLDER KRAVENE TIL BEHANDLING MED RYDAPT

	År 1 (2018)	År 2 (2019)	År 3 (2020)	År 4 (2021)	År 5 (2022)
Population i Danmark	5.886.714	5.934.543	5.982.761	6.031.371	6.080.376
Incidens AML	252	254	256	258	260
Kan behandles med kurativt regime	131	132	133	134	135
FLT3-muterede AML	39	40	40	40	41

Ansøger har estimeret markedsandelen for Rydapt, og baseret den på det *Nordiske AML Advisory Board – Expert Group Meeting om Rydapt (København 16. maj 2017)* (15). Danske kliniske retningslinjer indikerer, at nydiagnosticerede AML-patienter bør inkluderes i kliniske studier, hvis det er muligt. Ansøger har med hjælp fra en klinisk ekspert inden for behandling af AML i Danmark estimeret, at op mod 80 % af AML-patienter inkluderes i kliniske studier i Danmark. Ansøger vurderer, at i løbet af 2018 og 2019 vil danske AML-patienter, som tåler kurativt regime blive inkluderet i studiet AML19 (NCT02272478) fra Cardiff Universitet i UK (16). Derudover antager ansøger, at HOVON (17), *the haemato-oncology foundation for adults in the Netherlands* vil indskrive patienter i nye kliniske studier. Ansøger antager, at hvis Rydapt ikke godkendes som standardbehandling, vil alle patienter, som ikke er inkluderet i et klinisk studie, modtage SOC. Ansøgers estimerede markedsandel fremgår af tabel 13 og det resulterende antal nye patienter per år fremgår af tabel 14.

TABEL 13: ANSØGERS ESTIMAT FOR MARKEDSANDELEN PER ÅR, %

	Anbefales som standardbehandling						Anbefales IKKE som standardbehandling				
(%)	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5		År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt	15	20	20	20	20		0	0	0	0	0
SOC	5	5	5	5	5		20	25	25	25	25
Kliniske studier	80	75	75	75	75		80	75	75	75	75

TABEL 14: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER PER ÅR

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rydapt	6	8	8	8	8	0	0	0	0	0
SOC	2	2	2	2	2	8	8	8	8	8
Kliniske studier	31	30	30	31	31	31	30	30	31	31

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i protokollen (6).

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne, der illustrerer de økonomiske konsekvenser, hvis konsolideringsfasen i stedet varer 4 cyklusser for begge behandlingsregimer.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om markedsandelene virker plausible. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen. Amgros vurderer dog, at estimaterne er forbundet med stor usikkerhed, hvorfor Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser af ændringen af estimaterne.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Resultater**Femårsomkostninger per patient**

Ansøger har baseret budgetkonsekvensanalysen på modellen anvendt i omkostningsanalysen, hvilket vil sige, at omkostningerne per patient estimeres over en tidshorisont på 5 år (65 cyklusser af 28 dage). De femårige omkostninger per patient illustreres i tabel 15.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

TABEL 15: FEMÅRSOMKOSTNINGER PER PATIENT, DKK, UDISKONTEREDE TAL

	Rydapt	SOC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	467.566	0	467.566
Behandlingsomkostninger	278.847	238.227	39.588
Omkostninger til stamcelletransplantationer	292.508	267.565	24.943
Omkostninger til bivirkninger	73.189	59.083	14.105
Patientomkostninger	0	0	0

Mortalitetsomkostninger	45.642	52.573	-6.931
Totale omkostninger	1.157.752	617.448	540.303

Budgetkonsekvenser

Ansøgers estimater af budgetkonsekvenserne er illustreret i tabel 16. De totale budgetkonsekvenser estimeres til at være ca. 2 millioner DKK i år 1 og ca. 4 millioner DKK i år 5.

Budgetkonsekvenserne drives primært af omkostninger til Rydapt, som anvendes i løbet af de første ca. 1,5 år af behandlingen. Hovedparten af omkostningerne til Rydapt opstår under vedligeholdelsesfasen, hvor Rydapt indgives i 28 dage per måned vs. 14 dage per måned i induktions- og konsolideringsfasen.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

TABEL 16: ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR TOTALE BUDGETKONSEKVENSER, DKK, IKKE DISKONTEREDE TAL

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	6.687.658	9.751.866	10.300.070	10.426.306	10.486.885
Anbefales ikke	4.317.336	5.795.179	5.999.161	6.097.182	6.162.621
Totale budgetkonsekvenser	2.370.322	3.956.687	4.300.909	4.329.124	4.324.264

Følsomhedsanalyser

Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyse, hvor begge behandlingsregimer gives i 4 cyklusser i konsolideringsfasen, illustreres i tabel 17.

TABEL 17: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSE, 4 CYKLUSSE AF SOC KONSOLIDERING VS. 4 CYKLUSSE AF RYDAPT KONSOLIDERING

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	6.783.823	9.848.030	10.396.234	10.522.470	10.486.885
Anbefales ikke	4.701.993	6.276.000	6.479.982	6.578.003	6.162.621
Totale budgetkonsekvenser	2.081.830	3.572.030	3.916.252	3.944.467	3.939.607

Følsomhedsanalysen viser, at resultatet i hovedanalysen for budgetkonsekvenser ikke er særligt sensitivt over for en ændring i længden af konsolideringsbehandlingen for SOC, hvor budgetkonsekvenserne i stedet bliver ca. 3.939.608 DKK i år 5 (samlet meromkostning på ca. 400.00 DKK i år 5). Dette stemmer overens med konklusionen fra omkostningsanalysen, der illustrerede at resultatet primært var følsomt over for prisen på Rydapt og behandlingsvarigheden af vedligeholdelsesbehandlingen.

4.2 Amgros' estimater

Amgros mener som udgangspunkt, at ansøgers hovedanalyse kan anvendes som et plausibelt estimat for budgetkonsekvenserne. Amgros vurderer samtidig, at estimaterne er meget usikre, og har derfor selv udført forskellige følsomhedsanalyse, der belyser den økonomiske betydning af usikkerheden.

Amgros har tilføjet følgende følsomhedsanalyser:

- 40 % af alle patienter vil indgå i kliniske studier, 45 % vil modtage Rydapt, og 15 % vil modtage SOC ved en anbefaling.
- 0 % af alle patienter vil indgå i kliniske studier, 75 % vil modtage Rydapt, og 25 % vil modtage SOC ved en anbefaling.
- 0 % af alle patienter vil indgå i kliniske studier, 100 % vil modtage Rydapt, og 0 % vil modtage SOC ved en anbefaling.

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Med anvendelse af ansøgers grundscenariio estimeres de totale budgetkonsekvenser til at være ca. 2 millioner DKK i år 1 og ca. 4 millioner DKK i år 5.

Amgros vurderer, at estimatet i grundscenariet er plausibelt, men der er samtidig risiko for at flere patienter end de estimerede vil modtage Rydapt. Resultaterne af forskellige optagsrater for Rydapt illustreres i tabel 18.

TABEL 18: AMGROS FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Amgros' grundscenariio	2,4	4,0	4,3	4,3	4,3
40 % i kliniske studier, 45 % vil modtage Rydapt, og 15 % vil modtage SOC	7,7	9,6	9,8	9,8	9,2
0 % i kliniske studier, 75 % vil modtage Rydapt, og 25 % vil modtage SOC	11,5	15,7	16,2	16,2	16,6
0 % i kliniske studier, 100 % vil modtage Rydapt, og 0 % vil modtage SOC	15,4	21,0	21,6	21,6	22,0

Følsomhedsanalysen illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive forøget med op til ca. 15 millioner DKK per år, hvis det antages at 100 % af patienterne vil modtage Rydapt. Dette er dog et ekstremt scenario. Amgros vurderer dog, at det er plausibelt, at budgetkonsekvenserne ved en anbefaling vil blive ca. 5-10 millioner DKK per år.

5 DISKUSSION

Behandling med Rydapt er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SOC.

Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for Rydapt samt behandlingens længde af vedligeholdelsesbehandlingen. Behandlingsomkostninger, omkostninger til SCT, bivirkninger og mortalitet har alle mindre betydning for resultatet.

Analysen af meromkostninger sker over et femårigt tidsperspektiv. Rydapt anvendes i løbet af de første ca. 1,5 år af behandlingen. Hovedparten af omkostningerne til Rydapt opstår under vedligeholdelsesfasen, hvor Rydapt indgives i 28 dage per måned vs. 14 dage per måned i induktions- og konsolideringsfasen.

Det kliniske studie som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model havde relativt lang opfølgningstid med relativt modne data. Dermed må det antages at modellen giver et nogenlunde repræsentativt estimat af meromkostningerne per patient til for patienter i aldersgruppen 18-60 år.

Den anvendte model har dog visse begrænsninger. På grund af manglende data, er varigheden af SCT og recovery samt ressourceforbruget baseret på information fra KOL-interviews, i stedet for eksisterende validerede data. Desuden er modellen designet således, at patienter i SCT-stadiet kun kan gå til stadiet død, hvilket betyder at patienter i modellen ikke kan få efterfølgende behandling eller relaps efter SCT.

En yderligere begrænsning er, at data inkluderet i modellen udelukkende omfatter patienter i alderen 18-60 år, hvorfor modellen ikke kan anvendes til at estimere meromkostningerne for patienter over 60 år.

6 REFERENCER

1. EMA EMA. Rydapt midostaurin summary of products characteristics [Internet]. Vol. 1. 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004095/WC500231700.pdf
2. Schöllkopf C, Weber D, Sengeløv H, Nørgaard JM, Friis LS, Kallenbach M, et al. Rekommandation for diagnostik,behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML), Anden reviderede udgave (version 3). 2015;(version 3):1–13. Available from: <http://hematology.dk/index.php/vejledninger/kliniske/2012-11-06-06-19-25/43-aml/file>
3. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol [Internet]. 2017 Mar 20;35(9):934–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28297624>
4. Leukemia & Lymphoma Society. Blood cancer 5 year survival rate [Internet]. Available from: <http://www.lls.org/http%3A//llsorg.prod.acquia-sites.com/facts-and-statistics/facts-and-statistics-overview/facts-and-statistics#Leukemia>
5. Bekæmpelse K. Statistik om akut myeloid leukæmi [Internet]. Available from: <https://www.cancer.dk/akut-leukaemi-all-aml/statistik-akut-leukaemi/statistik-akut-myeloid-leukaemi/>
6. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af midostaurin til behandling af akut myeloid leukæmi (AML). 2017;1–13. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/5493/protokol-10-pembrolizumab-blaerekraeft.pdf>
7. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, Mueller BU, Ratschiller D, Solenthaler M, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. Clin Cancer Res [Internet]. 2005 Feb 15;11(4):1416–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15746041>
8. Coombs CC, Tallman MS, Levine RL. Molecular therapy for acute myeloid leukaemia. Nat Rev Clin Oncol [Internet]. 2016 May;13(5):305–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26620272>
9. Gale RE, Green C, Allen C, Mead AJ, Burnett AK, Hills RK, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. Blood [Internet]. 2008 Mar 1;111(5):2776–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17957027>
10. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. N Engl J Med [Internet]. 2017;377(5):454–64. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614359>
11. Sundhedsdatastyrelsen. Takstsystem Vejledning. 2017.

12. Karolinska Universitetssjukhuset. Stamcellstransplantation (allogen) [Internet]. Available from: <http://www.karolinska.se/for-patienter/alla-behandlingar-och-undersokningar-a-o/ub-cast/stamcellstransplantation-allogen/>
13. Danmarks Statistik. Årlig vækstrate 2015-2016 [Internet]. Available from: <https://www.dst.dk/da/>
14. Summary of the Nordic AML Advisory Board – Expert Group Meeting on Midostaurin. Copenhagen 16 Maj 2017.
15. Trial to Test the Effects of Adding 1 of 2 New Treatment Agents to Commonly Used Chemotherapy Combinations (AML18). [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02272478>
16. HOVON – the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands. [Internet]. Available from: <http://www.hovon.nl/general/welcome.html?setlanguage=en>.

APPENDIX

Antagelser for omkostninger til bivirkninger er beskrevet i tabellen herunder (tabel 19). Omkostninger markeret med fed er summen af posteringerne herunder, og er omkostningerne, som anvendes i modellen.

TABEL 19: OMKOSTNINGER, REFERENCER OG ANTAGELSER FOR GRAD 3/4 BIVIRKNINGER

Type	Unit cost	Reference	Assumption
Platelet count decreased	6 215	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two hematologist visits + blood tests + platelets infusion
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
	3 300	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. PG12E Transfusion af blod, øvrig	
Neutrophil count	8 923	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
	6 008	GCS-F (Neupogen), Price Per pach 4291.2, 5 pieces with 0,5 ml; 0,6mg/ml - Aug 2017 price	
Haemoglobin	9 515	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two hematologist visits + blood tests for diagnosis + 2 blood transfusion
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
	3 300	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. PG12E Transfusion af blod, øvrig	
Febrile neutropenia	31 944	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.DRG code: 1813 Andre infektioner eller parasitære sygdomme	
Leukopenia NOS	8 923	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two physician visits + blood tests + G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) to encourage blood cell production
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
	6 008	GCS-F (Neupogen), Price Per pach 4291.2, 5 pieces with 0,5 ml; 0,6mg/ml- Aug 2017 price	
Lymphopenia	8 923	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2016.	Two physician visits + blood tests + G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) to

			encourage blood cell production
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
	6 008	GCS-F (Neupogen), Price Per pach 4291.2, 5 pieces with 0,5 ml; 0,6mg/ml - Aug 2017 price	
Diarrhoea NOS	10 550	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdos kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
Hypokalaemia	15 319	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	7 563	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdos kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Alanine aminotransferase increased	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Two hematologist visits + blood tests
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Dermatitis exfoliative NOS	10 727	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care (2 days) + antibiotics treatment (IV infusion)
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdos kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	178	Bager, P., & Dahlerup, J. F. (2010). The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> , 4(4), 427-430. Cost for outpatient infusion: infusion utensils, nurse time and hospital administration (Table 2)	
Fatigue	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Two physician visits + blood tests
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Hyperglycaemia NOS	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdos kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Pneumonitis NOS	43 330	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. Average of DRG codes: 0416 Infektioner og betændelse i luftveje, pat. 0-64 år; 0415 Infektioner og betændelse i luftveje, pat. mindst 65 år	
Nausea	8 206	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2016; TLV (2014): Underlag for beslut i landstingen. Revestive (teduglutid); Lægemedelstyrelsen	Two physician visits + tube feeding/TPN (total parenteral nutrition)

		price list (www.medicinpriser.dk). BG50A Ambulant besøg, pat. mindst 7 år; Average of 13 liter per week of Nutriflex Lipid Special (5 x 2500 ml)	
	5 484	Lægemiddelstyrelsen price list (www.medicinpriser.dk)	Average of 13 liter per week of Nutriflex Lipid Special (5 x 2500 ml)
Hyponatraemia	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Blood bilirubin increased	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017.	Two hematologist visits + blood tests
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Infection	35 542	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. DRG code: 1813 Andre infektioner eller parasitære sygdomme	
Hypophosphataemia	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Gamma-glutamyl-transferase increased	2 915	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Two hematologist visits + blood tests
	1 361	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017. BG50C Ambulant besøg, med journaloptagelse	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	=Sum of blood tests for: B-diff, B-leukocyt, B-Erythrocyter, B-Hb, B-Neutrofila, B-Trombocyter, S-LD, B-Retikulocyter, B-EVF, P-CRP, P-kreatinin, P-calcium, P-Albumin, P-Urat, P-ASAT, P-ALAT, test taking
Hypocalcaemia	10 743	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care, hematology (2 days) + blood test
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
	193	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi	
Radiation mucositis	10 550	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	
Hypoalbuminaemia	10 550	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)	

Syncope	10 550	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017</i>	Inpatient care (2 days), oncology
	5 275	<i>Sundhedsdata Styrelsen: Takstsystem 2017 DRG 1703; Højdosis kemoterapi u. stamcellestøtte, pat. mindst 18 år (trimpunkt 14d)</i>	

