
OSIMERTINIB (TAGRISSO)

BEHANDLING AF IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT (NSCLC)

OPSUMMERING

Baggrund

Osimertinib (Tagrisso) er indiceret til voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje). Ca. 150 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af AstraZeneca.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med TKI-behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med hhv. erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Meromkostningerne er angivet i SAIP.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige meromkostninger for osimertinib (Tagrisso) ca. [REDACTED] per patient sammenlignet med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 820.000 DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] i år 1 og ca. [REDACTED] år 5.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med osimertinib (Tagrisso) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med TKI-behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelpriisen samt behandlingens længde for osimertinib (Tagrisso). Ansøger har valgt at inkludere både 1. og 2. linje behandling i analysen af meromkostninger pr. patient. Amgros har i overensstemmelse med protokollen for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi, valgt kun at inkludere 1.linje behandling i hovedanalysen. Amgros kan konkludere at estimeringen af behandlingsomkostningerne er forbundet med usikkerhed.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SPC	Summary of Product Characteristics
TKI	Tyrosinkinasehæmmere
EGFR	Epidermal vækstfaktorreceptor
NSCLC	Ikke små-cellet lungekræft
OS	Overlevelse (Overall survival)
PFS	Progressionsfri overlevelse (Progression-free survival)
AIC	Akaike information criterion
BIC	Bayesian information criterion
TTD	Time-to-discontinuation
DLI	Dansk Lægemiddel Information

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med osimertinib (Tagrisso)	6
1.3.1 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.1 Modelbeskrivelse	7
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	15

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	16
3.2 Amgros' hovedanalyse	18
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	18
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	18
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	19

4 Budgetkonsekvenser	20
4.1 Ansøgers estimater	20
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	20
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	21
4.1.3 Følsomhedsanalyser	21
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	22

5 Diskussion	23
---------------------	-----------

6 referenceR	24
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	AstraZeneca
Handelsnavn:	Tagrisso
Generisk navn:	Osimertinib
Indikation:	Behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom
ATC-kode:	L01XE35

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	31-10-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	31-10-2018
Endelig rapport færdig:	27-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	150 dage
Arbejdsgruppe:	Lianna Geertsen Line Brøns Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

1 BAGGRUND

Osimertinib (Tagrisso) er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje). AstraZeneca (herefter omtalt som ansøger) er markedsførings-tilladelsesindehaver af osimertinib (Tagrisso) og har den 31.10.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af den fremsendte økonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med osimertinib (Tagrisso) med TKI-behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

1.2 Patientpopulation

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC. Fremskreden NSCLC er en ikke-kurabel sygdom, hvor behandlingsmålet er symptomlindring og levetidsforlængelse. Behandlingen er systemisk behandling i form af kemoterapi, immunterapi eller targeteret behandling. Patienter med NSCLC og aktiverende EGFR-mutation kan i 1. linje behandles med en af følgende tyrosinkinasehæmmere: afatinib, erlotinib eller gefitinib. Fagudvalget vurderer, at omkring 150 patienter årligt er kandidater til denne behandling (1). Ifølge den seneste lægemiddelrekommendation godkendt af Medicinrådet i 2017 er erlotinib (Tarceva®) førstevalg til denne gruppe af patienter(2).

1.3 Behandling med osimertinib (Tagrisso)

Indikation

Osimertinib (Tagrisso) er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje). Osimertinib (Tagrisso) er i forvejen godkendt som 2. linje behandling (3).

Virkningsmekanisme

Osimertinib (Tagrisso) er en 3. generations EGFR-TKI, der hæmmer både aktiverende EGFR-mutationer og EGFR T790M-resistensmutationen. Ved at blokere EGFR bidrager osimertinib (Tagrisso) til at nedsætte tumors vækst og spredning.

Dosering

Osimertinib (Tagrisso) administreres oralt af patienten selv som 80 mg én gang dagligt. Tabletten fås som 40 og 80 mg.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som TKI-behandling med enten erlotinib (Tarceva®) tablet 150 mg dagligt eller gefitinib (Iressa®) tablet 250 mg dagligt.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator
Voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1.linje)	TKI-behandling med enten erlotinib (Tarceva®) eller gefitinib (Iressa®)

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med TKI-behandling for voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk NSCLC (stadie IIIB-IV) og aktiverende EGFR-mutation, som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (1. linje).

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med osimertinib (Tagrisso) med behandling med erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

Amgros havde kommentarer til den første model, som ansøger indsendte. Ansøger har efterfølgende indsendt en ny model til Amgros. Det er kun den seneste indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

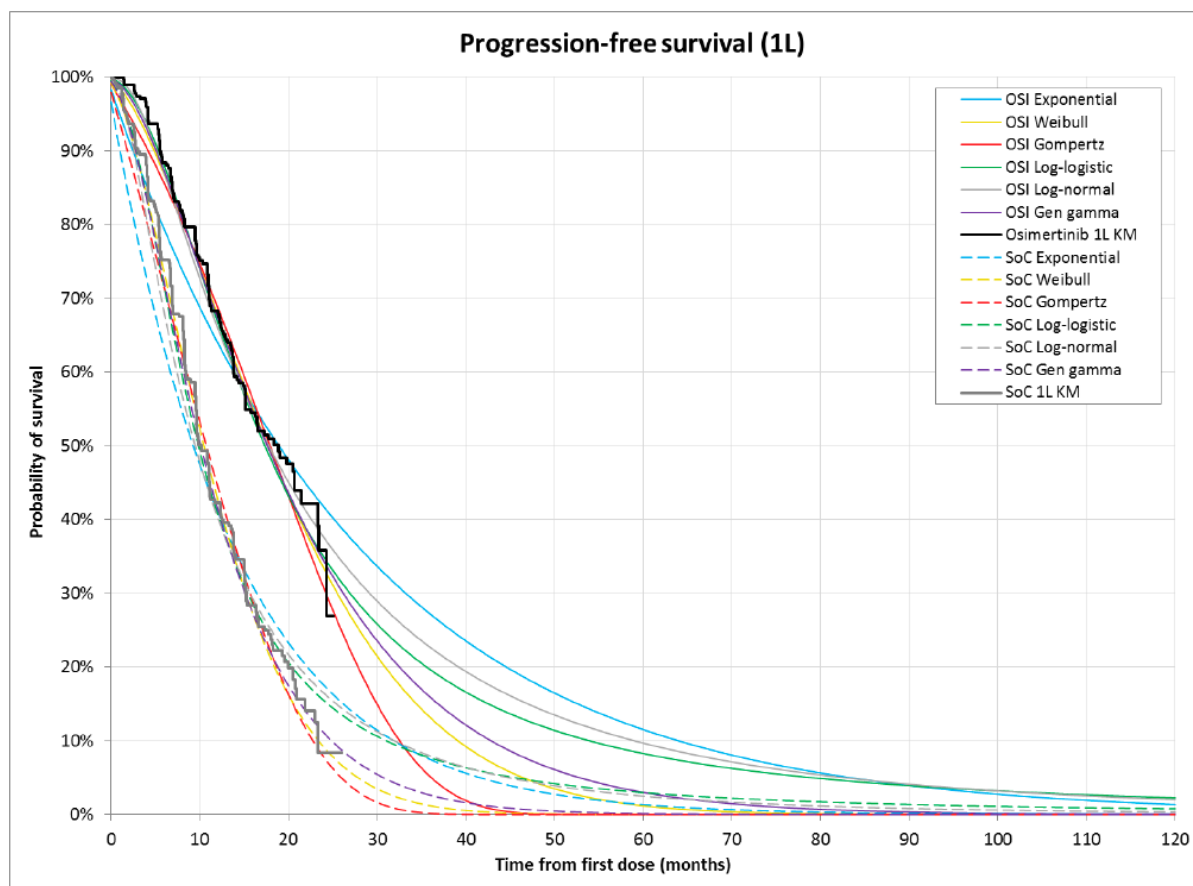
Modellen baserer sig på patientdata fra det klinisk publicerede studie FLAURA. FLAURA er et randomiseret fase-3-studie, hvor effekten af osimertinib (Tagrisso) (80 mg) sammenlignes med erlotinib (150 mg) og gefitinib (250 mg) (4). Erlotinib (Tarceva®) er nuværende 1.linje behandling jævnfør den seneste lægemiddelrekommandation godkendt af Medicinrådet.

Patienter i modellen allokeres til behandling med enten osimertinib (Tagrisso) eller TKI-behandling (erlotinib eller gefitinib). Ansøger har valgt at estimere en markedsfordeling mellem erlotinib (86 %) og gefitinib (14 %) i stedet for at sammenligne med et 100 % markedsoptag på hhv. erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). Markedsfordelingen er estimeret på baggrund af data fra DLI.

Ansøger har valgt at inkludere 2. linje behandling i ansøgningen. Her sammenlignes osimertinib (Tagrisso) med kemoterapi. Patientdata er baseret på det kliniske studie AURA3, der er et randomiseret fase-3-studie (5).

Behandlingslængden for henholdsvis osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib eller gefitinib) er baseret på gennemsnitlig PFS, som er udledt fra de kliniske data i FLAURA studiet. I omkostningsmodellen har ansøger testet diverse parametriske funktioner og argumenteret for at Weibull er den funktion, der overordnet set har det bedste statistiske fit til de observerede data for PFS for begge behandlingsarme baseret på AIC/BIC-værdier. Ansøger har hverken redegjort for log kumulative hazard plots eller klinisk plausibilitet af de forskellige parametriske modeller. Det visuelle fit af de forskellige modeller præsenteres i figur 1.

Figur 1: Fitted parametrisk model



Tabel 2: Statistisk fit for PFS

	Exponential	Weibull	Gompertz	Log-logistic	Log-normal	Generalised gamma
AIC	2683.56	2612.29	2636.27	2612.84	2626.37	2611.1
Rank	6	2	5	3	4	1
BIC	2692.2	2625.25	2649.23	2625.8	2639.34	2628.39
Rank	6	1	5	2	4	3

De estimerede gennemsnitlige behandlingslængder (baseret på gennemsnitlig PFS) er dermed 20,75 måneder for osimertinib (Tagrisso) og 12,51 måneder for TKI-behandling med enten erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). På baggrund af dette har ansøger valgt en tidshorisont i analysen på 24 måneder. Ansøger har anvendt PFS som en proxy for behandlingslængden frem for TTD som ellers også er udledt i FLAURA-studiet. Betydningen af at anvende TTD i stedet for PFS belyses i en følsomhedsanalyse.

Den gennemsnitlige behandlingslængde for osimertinib (Tagrisso) i 2.linje er baseret på den gennemsnitlige PFS fra AURA3-studiet. Gennemsnitlig behandlingslængde med kemoterapi er ikke estimeret ud fra AURA3-studiet, men istedet fastsat til maksimalt 6 behandlingscykler, da Dansk Onkologisk Lungecancergruppe ikke anbefaler at behandle længere tid med kemoterapi. Den gennemsnitlige behandlingslængde i 2.linje er dermed estimeret til 11,53 måneder for osimertinib (Tagrisso) og 4,1 måneder for kemoterapi.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøger delvist har begrundet de estimerede gennemsnitlige behandlingslængder for osimertinib (Tagrisso) og komparatorerne. Ansøger har testet hvor godt fit de parametriske modeller har til de observerede data, men mangler dog at forholde sig til om proportional hazard er rimeligt at antage, samt den kliniske plausibilitet af kurverne ud over de observerede studiedata. På baggrund af ansøgers antagelser vurderer Amgros at resultatet er meget usikkert, og valget af parametriske funktion er truffet på et yderst begrænset grundlag. Amgros har været i dialog med relevante regionsudpegede klinikere for at få en vurdering af behandlingslængdernes plausibilitet. Amgros har fået bekræftet at estimerne virker retvisende for 1. linje behandling. Hvordan klinikerne vil behandle i 2. linje (efter behandling med osimertinib (Tagrisso)), er der stor usikkerhed omkring, men det er vurderet at ansøgers antagelser virker rimelige.

I modellen er markedsfordelingen af komparatorerne erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®) udregnet på baggrund af ansøgers egne estimater, hvilket er forbundet med en vis usikkerhed. Amgros har analyseret markedsfordelingen og finder dog at estimerne virker plausible. I Amgros' hovedanalyse sammenlignes osimertinib (Tagrisso) dog med 100 % markedsoptag på hhv. erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®).

Da Medicinrådet jf. protokollen kun vurderer den kliniske merværdi af 1.linje behandling vurderer Amgros at analysen bør afgrænses til kun at analysere konsekvenserne af 1. linje behandling. Amgros udarbejder derfor en analyse som kun inkluderer 1. linje behandling. Denne analyse vil blive præsenteret som Amgros' hovedanalyse.

Amgros accepterer modeltilgangen.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 24 måneder. Omkostninger ud over et år er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse, og godtages derfor.

Amgros vurderer, at tidshorizonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib og gefitinib) anvendt SPC'erne for lægemidlerne. Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabel 3 på næste side illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, DKK., SAIP

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris	Kilde
Osimertinib (Tagrisso)	80 mg, oral	30 stk.	████████	Amgros
Erlotinib (Tarceva®)	150 mg, oral	30 stk.	████████	Amgros
Gefitinib (Iressa®)	200 mg, oral	30 stk.	████████	Amgros
Pemetrexed (Alimta®)	500 mg, intravenøs	1 htgl.	████████	Amgros
Cisplatin	100 mg, intravenøs	1 htgl.	████████	Amgros

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Da både osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib og gefitinib) er orale behandlinger har ansøger ikke inkluderet administrationsomkostninger ved lægemidlerne for 1. linje behandling.

For 2. linje behandling antager ansøger, at behandling med kemoterapi inkluderer infusion af pemetrexed (30 minutter) efterfulgt af hviletid (30 min) og herefter infusion af cisplatin (120 min). Dermed er den samlede tid opgjort til 180 minutter per behandling. Halvdelen af ressourceforbruget takseres til at være et lægebesøg (med cancertilæg) og den anden halvdel takseres som et besøg hos en sygeplejerske. Samlet finder ansøger en omkostning på 2.283 DKK per måned. Omkostninger er opgjort ud fra DAGS-takster 2017, samt fra Amgros' katalog over værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger har valgt selv at estimere ressourceforbruget i forbindelse med monitorering af patienter, da informationen ikke er at finde i SPC'erne. Antagelser om hvilket ressourcetræk, der er forbundet med de to lægemidler samt monitoreringsfrekvens og omkostninger er opgjort af ansøger selv og fundet ens for osimertinib (Tagrisso) og TKI-behandling (erlotinib og gefitinib).

For monitoreringsomkostningerne i 2. linje behandling har ansøger antaget at 60 % monitoreringsomkostningerne tilfalder behandling med kemoterapi og at 40 % tilfalder TKI-behandling

Ressourceforbrug og omkostninger vises i tabel 4 på næste side.

Tabel 4: Monitoreringsfrekvens og totale månedlige omkostninger

	Monitoreringsfrekvens per måned		Månedlige omkostninger	
	1.linje	2.linje	1.linje	2.linje
Læge, besøg	0,66	1,33	804	1.621
Sygeplejerske, besøg	0,66	1,33	804	1.621
Radioterapi	0,15	0,33	2.579	5.674
PET scanning	0,10	0,10	852	852
CT-scanning	0,33	0,33	671	671
Blodtransfusion	-	0,15	0	495
CNS imaging (CT/MRI)	0,15	0,20	361	481
Nyrefunktionstest før kemoterapi	-	0,15	0	264
Ny tumor biopsi	-	0,10	0	1.641
Total			6.072	13.321

Omkostninger til bivirkninger

Bivirkninger i modellen er opgjort som engangshændelser i begyndelsen af en behandling for hver patientkohorte. Ansøger har brugt incidensdata for hele behandlingsperioden, mens enhedsomkostningerne er per hændelse. Modellen medtager kun bivirkninger af grad 3, da resultaterne fra FLAURA-studiet viser ingen bivirkninger af grad 4. Ansøger har desuden estimeret hvilket ressourcetræk, der antages ved de forskellige bivirkninger. Omkostninger er baseret på DRG/DAGS-takster 2017 samt Rigshospitalets parakliniske priser fra 2017. Ansøger har ekskluderet omkostninger ved eventuelle lægemidler, der gives ved en relateret bivirkning. Desuden er bivirkninger der ikke antages at have betydning for omkostningerne udeladt.

Omkostninger relateret til bivirkninger ved 1.linje behandling er vist i tabel 5 nedenfor. Incidens er udledt fra FLAURA-studiet.

Tabel 5: Incidensrater og omkostninger for 1.linje behandling

1.linje behandling	Incidensrate		Omkostninger	
	Osimertinib	Erlotinib/Gefitinib	Enhedsomkostning	
Øget alanin-aminotransferase (ALAT)	1 (0,4 %)	23 (8,3 %)	4.480	3 ekstra lægebesøg. Desuden vil 50% af patienterne få en ultralydsundersøgelse, og 20% af dem vil også få en ekstra CT-scanning (med kontrast).
Øget aspartat-aminotransferase (ASAT)	2 (0,7 %)	10 (3,6 %)	4.480	3 ekstra lægebesøg. Desuden vil 50% af patienterne få en ultralydsundersøgelse, og 20% af dem vil også få en ekstra CT-scanning (med kontrast).
Diarré	6 (2,2 %)	6 (2,2 %)	1.367	70% af patienterne antages at have 1 ekstra lægebesøg og 3 ekstra blodprøver. 2% af patienterne antages at blive indlagt på hospitalet i gennemsnitlig 4 dage
Træthed	4 (1,4 %)	3 (1,1 %)	1.219	1 ekstra lægebesøg
Udslæt eller acne	6 (2,2 %)	27 (9,7 %)	3.657	3 ekstra ambulante besøg (2 til sygeplejerske og 1 til læge)
Totale omkostninger (DKK)	174	933		

Omkostninger relateret til bivirkninger ved 2.linje behandling er vist i tabel 6 på næste side. Incidens er udledt fra AURA3-studiet.

Tabel 6: Incidensrater og omkostninger for 2.linje behandling

2.linje behandling	Incidensrate		Omkostninger	
	Osimerti- nib	Kemote- rapi	Enhedsom- kostning	
Lungeemboli	0.36% (1)	-	19.942	I 60% af tilfældene er patienter indlagt på hospitalet. I de resterende 40% af tilfældene har patienter et yderligere lægebesøg og en CT-scanning med kontrast.
Faldende neutrofilital	-	6,62 % (9)	44	Antages at medføre to ekstra blodprøver
Kvalme	-	2,94% (4)	9.764	I 50% af tilfældene antages patienter at blive indlagt på hospitalet. De resterende 50% antages at have 3 ekstra ambulante besøg (2 til en sygeplejerske og 1 til en læge).
Anæmi	-	8,82% (12)	2.117	Alle patienter med anæmi antages at få 3 ekstra blodprøver. I 80% af tilfældene fører anæmi til blodtransfusioner. 50% af blodtransfusioner håndteres ambulant i klinikken og 50% foregår som hospitalsindlæggelser. De resterende 20% (uden behov for transfusion) har 1 ekstra ambulant sygeplejerskebesøg i klinikken.
Neutropeni	-	5.15% (7)	44	Antages at medføre 2 ekstra blodprøver
Trombocytopeni	-	3.68% (5)	44	Antages at medføre 2 ekstra blodprøver
Hyponatriæmi	-	0.74% (1)	12.833	Det antages, at patienter i 60% af tilfældene bliver indlagt på hospitalet, og i 40% af tilfældene får patienterne et ekstra sygeplejerskebesøg og 3 ekstra blodprøver.
Opkast	-	2.21% (3)	14.290	Det antages, at 90% af patienterne bliver indlagt på hospitalet, og 10% af patienterne får 3 ekstra blodprøver
Fald i antal blodplader	-	2.94% (4)	44	Antages at medføre 2 ekstra blodprøver
Hypokaliæmi	-	1.47% (2)	12.833	Det antages, at patienter i 60% af tilfældene bliver indlagt på hospitalet, og i 40% af tilfældene får patienterne et ekstra sygeplejerskebesøg og 3 ekstra blodprøver.
Fald i antal hvide blodlegemer	-	2.21% (3)	44	Antages at medføre 2 ekstra blodprøver
Totale omkostninger	71	1.081		

Omkostninger til T790M test

Ansøger antager, at patienter, der behandles med osimertinib (Tagrisso) i 2. linje skal have taget en T790M test, hvorimod patienter i behandling med kemoterapi ikke antages at få foretaget testen. Antallet af estimerede T790M tests estimeres i analysen at svare til antallet af patienter i behandling med osimertinib (Tagrisso) i 2. linje. Testen er en engangstest, der ligger inden patienten behandles. Omkostningen til en T790M test afhænger af testmetoden. Ansøger antager at frekvensen af at bruge en Polymerase Chain Reaction (PCR) test og en New Generation Sequencing (NGS) test er den samme. For PCR-testen antages en ligelig split mellem brugen af en regulær PCR og en digital PCR. Ansøger har estimeret omkostningerne ved hjælp af en kliniker. Omkostningerne er listet i nedenstående tabel.

Tabel 7: T790M test

Ressource	Enhedsomkostning (DKK)
Regulær PCR	1.750
Digital PCR	1.100
NGS	10.500
Totale omkostninger	5.962

Patientomkostninger

Ansøger har knyttet patienttid og omkostninger op på det tidligere angivne ressourcetræk ved monitorering. 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 DKK per time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 DKK per ambulant besøg. Ansøger vurderer at der ikke er forskel i patientomkostninger mellem de to lægemidler. Omkostningerne er listet i nedenstående tabel 8.

Tabel 8: Monitoreringsfrekvens og totale månedlige omkostninger

	Monitoreringsfrekvens		Patienttid	Månedlige omkostninger (DKK)	
	1.linje	2.linje		1.linje	2.linje
Læge, besøg	0,66	1,33	20	287	578
Sygeplejerske, besøg	0,66	1,33	20	287	578
Radioterapi	0,15	0,33	30	70	154
PET scanning	0,10	0,10	180	92	92
CT-scanning	0,33	0,33	30	154	154
Blodtransfusion	-	0,15	180	0	138
CNS imaging (CT/MRI)	0,15	0,20	32	71	94
Nyrefunktionstest før kemoterapi	-	0,15	120	0	111
Ny tumor biopsi	-	0,10	180	0	92
PDC-administration	-	0,41	180	0	382
Total				961	2.370

Amgros' vurdering

Lægemiddelomkostninger

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er og de korrekte priser er anvendt.

Amgros accepterer den valgte dosering.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Amgros godtager ansøgers tilgang om ingen administrationsomkostninger ved de tre orale lægemidler, der bruges i 1. linje behandling, men noterer sig dog at patienterne skal hente lægemidlerne på hospitalet med et bestemt interval og at der vil være minimale omkostninger forbundet med dette. De estimerede administrationsomkostninger i forbindelse med behandling med kemoterapi i 2. linje virker plausible.

Amgros finder det meget usikkert at ansøger selv har estimeret ressourceforbruget i forbindelse med omkostninger til monitorering i 1. og 2. linje. Amgros har derfor været i kontakt med klinikere, der har verificeret estimerne og finder disse rimelige.

Amgros accepterer antagelserne.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har anvendt bivirkningsprofilerne fra studierne og været i kontakt med klinikere for at estimere det relaterede ressourceforbrug (indlæggelser, blodprøver mm.) Amgros har været i dialog med relevante klinikere for at få verificeret estimerne og disse er fundet rimelige.

Amgros accepterer antagelserne.

Patientomkostninger

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Overordnet har patientomkostningerne en meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har indsendt følgende følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen:

- Behandlingslængden baseres på TTD i stedet for PFS.
- En-vejs følsomhedsanalyser udarbejdes for diverse parametre.
- Markedsandelene varieres i budget impact modellen

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at de nævnte følsomhedsanalyser er relevante.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med TKI-behandling på ca. [REDACTED]. Lægemiddelomkostningerne og behandlingslængden udgør

klart den største del af omkostningerne. Behandling med erlotinib (Tarceva®)/gefitinib (Iressa®) er højere 2. år end i 1. år. Dette skyldes skift til en mere omkostningstung 2. linje behandling. Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 9.

Tabel 9: Resultat af ansøgers hovedanalyse (1.linje. + 2. linje). Omkostninger per patient, DKK, SAIP

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Osimertinib (Tagrisso)	Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
	Administrationsomkostninger	0	0	0
	Monitoreringsomkostninger	72.867	92.715	165.583
	Omkostninger ved bivirkninger	147	1.849	1.997
	T790M test	0	0	0
	Patienttid	11.527	15.502	27.028
	Total	██████	██████	██████
Erlotinib (Tarceva®)/Gefitinib (Iressa®)	Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
	Administrationsomkostninger	0	5.314	5.314
	Monitoreringsomkostninger	72.867	150.144	223.011
	Omkostninger ved bivirkninger	950	1.011	1.961
	T790M test	0	3.420	3.420
	Patienttid	11.527	26.705	38.231
	Total	██████	██████	██████
Inkrementel omkostning		██████	██████	██████

Ansøger har i deres analyse noteret sig, at erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®) går af patent i slutningen af 2019 og at priserne på disse to lægemidler potentielt vil ændre sig markant.

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger finder, at de parametre, der har størst betydning for analysen, er behandlingens længde, lægemiddelprisen og markedsandelene. Nedenfor præsenteres de væsentligste resultater fra følsomhedsanalyserne.

Behandlingslængden har stor betydning for omkostningerne og ansøger har derfor udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor estimatet i stedet baseres på TTD. Dermed ændres behandlingens længde for osimertinib (Tagrisso) til 25,61 måneder for 1.linje og 15,26 for 2.linje. Den gennemsnitlige behandlingens længde for gefitinib/erlotinib ændres til 14,23 måneder. Resultatet af ændringerne i behandlingens længde kan ses i nedenstående tabel 10.

Tabel 10: Gennemsnitlige omkostninger per patient, baseret på TTD (1.linje + 2.linje), DKK, AIP

Behandling		Omkostninger (baseret på PFS)	Omkostninger (baseret på TTD)	Difference
Osimertinib (Tagrisso)	Lægemedielomkostninger	████████	████████	████████
	Administrationsomkostninger	0	0	0
	Monitoreringsomkostninger	165.583	131.711	-33.872
	Omkostninger ved bivirkninger	1.997	1.997	0
	T790M test	0	0	0
	Patienttid	27.028	20.421	-6.607
	Total	████████	████████	████████
Erlotinib (Tarceva®) /Gefitinib (Iressa®)	Lægemedielomkostninger	████████	████████	████████
	Administrationsomkostninger	5.314	5.314	0
	Monitoreringsomkostninger	223.011	211.024	-11.987
	Omkostninger ved bivirkninger	1.961	1.961	0
	T790M test	3.420	3.420	0
	Patienttid	38.231	35.893	-2.338
	Total	████████	████████	████████

Ansøger har desuden udarbejdet en-vejs følsomhedsanalyser for relevante parametre i modellen. Alle variable er varieret med +/- 20 % (undtagen diskonteringsrenten). Resultaterne er mest følsomme over for lægemiddelomkostningerne og behandlingsvarigheden af osimertinib (Tagrisso) i 2.linje behandling.

Amgros' vurdering

Amgros noterer sig, at erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®) har patentudløb i 2019. Da lægemiddelomkostningerne har stor betydning på resultatet, vil en prisreduktion på disse to lægemidler betyde at de inkrementelle omkostninger vil blive endnu højere.

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er acceptabel.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

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

- Kun 1. linje behandling indgår i analysen
- Der udarbejdes separate analyser for erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®)

3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for osimertinib (Tagrisso) på ca. [REDACTED] sammenlignet med gefitinib (Iressa®) og ca. [REDACTED] sammenlignet med erlotinib (Tarceva®). Meromkostninger skyldes primært prisen på osimertinib (Tagrisso) og behandlingens længde.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for osimertinib (Tagrisso) ca. 940.00 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 820.000 DKK per patient.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 11 og tabel 12.

Tabel 11: Resultat af Amgros' hovedanalyse (1.linje), DKK., diskonterede tal, SAIP.

	Osimertinib (Tagrisso)	Gefitinib (Iressa®)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger*	124.103	76.795	47.308
Patientomkostninger	19.608	11.998	7.610
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

Tabel 12: Resultat af Amgros' hovedanalyse (1.linje), DKK., diskonterede tal, SAIP.

	Osimertinib (Tagrisso)	Erlotinib (Tarceva®)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger*	124.103	76.795	47.308
Patientomkostninger	19.608	11.998	7.610
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Omfatter både administrations- og bivirkningsomkostninger

3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor 2. linje behandling inkluderes, hvilket reducerer de inkrementelle omkostninger markant. Amgros gør opmærksom på, at resultaterne af disse analyser ligger udenfor det kliniske spørgsmål stillet i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyse præsenteres i tabel 13.

Tabel 13: Resultater af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, SAIP

Følsomhedsanalyse	Inkrementelle omkostninger vs. gefitinib	Inkrementelle omkostninger vs. erlotinib
Amgros' hovedanalyse	██████	██████
Inklusion af 2. linje behandling	██████	██████

Amgros har desuden udarbejdet følsomhedsanalyser, der viser, at de parametre, der har størst betydning for mo-dellen, er behandlingslængden og lægemiddelprisen for osimertinib (Tagrisso).

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at osimertinib (Tagrisso) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Osimertinib (Tagrisso) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- B. Osimertinib (Tagrisso) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har udarbejdet samlede budgetkonsekvenser for 1. og 2. linje behandling. De lægemidler der i analysen anvendes til 1. linje behandling er osimertinib (Tagrisso), erlotinib (Tarceva®) og gefitinib (Iressa®). De lægemidler, der antages at blive brugt i 2. linje er osimertinib (Tagrisso) eller kemoterapi.

Hvis osimertinib (Tagrisso) anbefales som standardbehandling i 1. linje antages det at tage markedsandele fra erlotinib (Tarceva) og gefitinib (Iressa®). Erlotinib (Tarceva®) er på nuværende tidspunkt anbefalet som 1. linje behandling. Nuværende og forventet markedsandel for 1. linje behandling ses i tabellen nedenfor.

Tabel 14: Ansøgers estimat af markedsandele, 1. linje behandling

	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
Osimertinib	33 %	69 %	82 %	88 %	93 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Erlotinib	63 %	31 %	18 %	12 %	7 %	86 %	92 %	95 %	95 %	95 %
Gefitinib	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	14 %	8 %	5 %	5 %	5 %

Ansøger har estimeret andelen af patienter i 1.linje behandling ved at forsøge at identificere danske patienter med EGFRm+. Ansøger antager, at det totale antal af patienter, der på nuværende tidspunkt behandles i 1. linje er ca. 250 patienter årligt. Amgros har efterfølgende gjort ansøger opmærksom på Medicinrådets estimering af patienter i protokollen (ca. 150 patienter) og rettet dette i modellen. Ansøgers estimat ses i nedenstående tabel.

Tabel 15: Ansøgers estimat af antal patienter per år, 1. linje behandling

	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
Osimertinib	54	114	136	147	156	0	0	0	0	0
Erlotinib og gefitinib	110	51	30	20	12	164	165	166	167	168

På nuværende tidspunkt er osimertinib (Tagrisso) godkendt som 2. linje behandling. Hvis osimertinib (Tagrisso) godkendes som 1. linje behandling antager ansøger at der istedet primært behandles med kemoterapi i 2.linje. I

2.linje antager ansøger, at der behandles ca. 45 patienter årligt. Disse patienter er estimeret ved at finde antallet af patienter, der er progredieret fra 1. linje behandling og efterfølgende testet positive for T790M.

Tabel 16: Ansøgers estimat af antal patienter pr. år, 2. linje behandling

	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
Osimertinib	18	8	5	3	2	27	27	27	27	27
Kemoterapi	27	37	40	42	44	18	18	18	18	18

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Medicinrådet har i protokollen for klinisk merværdi af osimertinib (Tagrisso) estimeret, at ca. 150 patienter er kandidater til 1. linje behandling per år. Ansøger har antaget at ca. 160 patienter er kandidater til 1. linje behandling per år. Medicinrådet har ikke estimeret antal af patienter i 2. linje behandling. Ansøger har selv estimeret antallet af patienter. Amgros har været i dialog med klinikere om estimatet for 2. linje behandling og ændret dette i Amgros' estimat. Ansøger har ikke argumenteret fyldestgørende for antagelsen bag de forventede markedsandele for 1. og 2. linje behandling.

Amgros har i dette konkrete tilfælde godtaget at ansøger har medtaget 1. og 2. linje behandling i budgetkonsekvenserne, da disse omkostninger vil påvirke regionernes budgetter og ikke vurderes på baggrund af Medicinrådets kliniske merværdi.

På baggrund af protokol og dialog med klinikere ændrer Amgros estimat over patientantal. Amgros finder markedsandelene usikre, men accepterer disse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af osimertinib (Tagrisso) i 1. linje vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] i år 1 og [redacted] år 5. Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne for 1. linje og 2. linje behandling fremgår af tabel 17 nedenfor.

Tabel 17: Budgetkonsekvenser for 1. og 2. linje behandling, mio. DKK, SAIP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

4.1.3 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, hvor de varierer de estimerede markedsandele. De opstiller et scenarie, hvor osimertinib (Tagrisso) opnår en markedsandel på 60 % i 2020 og forsætter med dette frem til 2023 og et andet hvor osimertinib (Tagrisso) opnår en markedsandel på 90 % i 2020 og forsætter med dette frem til 2023. Ændringerne medfører hhv. stigende og faldende budgetkonsekvenser. Desuden har ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser hvor de baserer den gennemsnitlige behandlingsslængde på

metoden time-to-treatment-discontinuation (TTD) i stedet for progressionsfri overlevelse (PFS). Resultaterne viser højere budgetkonsekvenser som følge af længere gennemsnitlig behandlingstidslængde.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende i forhold til ansøgers analyse:

- 150 patienter antages at være i 1. linje behandling
- 135 patienter antages at være i 2. linje behandling. Ved nuværende 2. linje behandling antages det at 75 patienter modtager osimertinib (Tagrisso), mens 60 patienter modtager kemoterapi. Hvis osimertinib (Tagrisso) godkendes som standardbehandling i 1. linje antages at 135 patienter modtager kemoterapi i 2. linje.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af osimertinib (Tagrisso) vil resultere i budgetkonsekvenser på [redacted] år 1 og ca. [redacted] år 5. Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 75 mio. DKK år 5.

Tabel 18:: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, SAIP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Amgros kan konkludere, at behandling med osimertinib (Tagrisso) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med TKI-behandling.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på osimertinib (Tagrisso), og meromkostningerne er derfor også følsomme over for behandlingens længde. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har mindre eller ingen betydning for resultatet.

Overordnet konkluderer Amgros, at ansøger har indsendt en tilfredsstillende analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient i behandling med osimertinib (Tagrisso) sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger per patient i behandling med TKI-behandling. Analysen gør det muligt at estimere de potentielle budgetkonsekvenser ved indførelse af osimertinib (Tagrisso) som standardbehandling.

Differencen mellem Amgros' hovedanalyse og ansøgers hovedanalyse skyldes hovedsageligt, at ansøger vælger at inkludere 2. linje behandling i deres ansøgning, selvom dette ikke er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

6 REFERENCER

1. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for osimertinib til behandling af ikke- småcellet lungekræft med aktiverende EGFR- mutation. 2018;1–13.
2. RADS. Behandlingsvejledning inkl . lægemiddelrekommandation for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. 2017;
3. EMA. Osimertinib (Tagrisso) SPC
4. Soria Y, Ohe J, Vansteenkiste T, Reungwetwattana B, Chewaskulyong, K.H. Lee, et al. new england journal. 2018;113–25. J.-C. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer
5. John T, Akamatsu H, Delmonte A, Su WC, Lee JS, Chang GC, Huang X, Jenkins S, Wu YL et al. EGFR mutation analysis for prospective patient selection in AURA3 phase III trial of osimertinib versus platinum-pemetrexed in patients with EGFR T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer

