

Medicinrådets anbefaling vedr. ivosidenib til behandling af cholangio- carcinom med IDH1 (R132)-mutation efter mindst én tidligere systemisk behandling

*Nationalt dansk appendix til fælles nordisk
rapport*

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. januar 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. januar 2025

Dokumentnummer 200517

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ivosidenib (Tibsovo)

Indikation Som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom med en IDH1 R132-mutation, som tidligere er behandlet med mindst én linje af systemisk behandling

Lægemiddelfirma Servier

ATC-kode L01XX62

Sagsbehandling

Proces Vurderingen er foretaget i det nordiske samarbejde JNHB

Anmodning modtaget fra ansøger 15. januar 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. april 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 4. oktober 2024

Rådets anbefaling 29. januar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 24 uger og 2 dage (122 arbejdsdage)
Der har været 2 clock-stop i sagen fra: 15. maj – 12. juni 2024 og 4. oktober – 16. december 2024

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende leverkræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** ivosidenib til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk galdegangskræft (cholangiocarcinom) med en IDH1 R132-mutation, som tidligere har fået mindst én linje af systemisk medicinsk behandling.

Ivosidenib kan forlænge patienternes overlevelse og tiden til sygdomsforværring sammenlignet med best supportive care. Kemoterapi i form af FOLFOX er også et behandlingstilbud til patientgruppen, og det er usikkert, om ivosidenib er mere effektivt end FOLFOX, eller om effekten af de to behandlinger er sammenlignelig.

Bivirkningsprofilen ved ivosidenib er mildere end ved FOLFOX. Herudover er ivosidenib en tabletbehandling, der kan tages af patienten i hjemmet, mens FOLFOX kræver hospitalsbesøg.

Ivosidenib er dyrere end både best supportive care og FOLFOX. Medicinerådet vurderer, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til effekten, også når man tager fordele vedr. administration og bivirkninger med i betragtning.

Medicinerådet opfordrer ansøger til at vende tilbage med en lavere pris



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ivosidenib (Tibsovo) til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom med en IDH1 R132-mutation, som tidligere er behandlet med mindst én linje af systemisk behandling.

Vurderingen omfatter relativ effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og er udarbejdet i det nordiske samarbejde, Joint Nordic HTA-bodies (JNHB). Den fælles rapport, herefter kaldet JNHB-rapporten, er i denne sag udarbejdet af Tandvårds – og Läkmedelförmånsverket (TLV) i Sverige og Direktoratet for Medicinske Produkter (DMP) i Norge. Medicinrådet har været reviewer på vurderingen. Vurderingen er en engelsksproget rapport med resultatet af en sundhedsøkonomisk analyse baseret på svenske priser og antagelser, der tager udgangspunkt i svenske forhold (LINK). Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Servier.

Medicinrådets fagudvalg for leverkræft har været inddraget i vurderingen og har vurderet antagelserne i analysen ligesom fagudvalget har drøftet data og kliniske vurderinger på et fagudvalgsmøde. Fagudvalget har læst og kommenteret rapporten i sin helhed.

Dette nationale danske appendix indeholder en opsummering af JNHB-rapporten samt resultater fra den sundhedsøkonomiske analyse tilpasset Medicinrådets metoder. Forskellene mellem den sundhedsøkonomiske analyse i den fælles JNHB-rapport og den danske analyse i indeværende appendix er følgende:

- Angivelse af resultater i DKK.
- Anvendelse af danske lægemiddelpriser
- Anvendelse af danske DRG-takster for omkostninger til administration, monitorering og behandling af bivirkninger
- Anvendelse af EQ-5D-5L nytteværdier med danske præferencevægte
- Anvendelse af Medicinrådets diskonteringsrate på 3,5%
- Eksklusion af omkostninger til palliativ behandling og genetisk test
- Inklusion af probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA)
- Beregning af budgetkonsekvenser baseret på patientgrundlaget i Danmark



Kræft i galdegangene (cholangiocarcinom)

Kræft i galdegange, også kaldet cholangiocarcinom (CCA), opstår i slimhinden i galdevejene, både uden for leveren (ekstrahepatisk CCA, eCCA) og inde i leveren (intrahepatisk CCA, iCCA). Ekstrahepatisk CCA opdeles yderligere i perihilar CCA (pCCA) og distal CCA (dCCA). Operation er den primære kurative behandling, men CCA er ofte asymptomatisk i tidlige stadier, hvilket medfører, at sygdommen ofte er dødelig, da diagnosen stilles sent. 1-års overlevelsen er ca. 50 %, og 5-års overlevelsen omkring 15 % [1]. Ved 2. linje behandling kan prognosen forventes at være dårligere.

Symptomer på CCA vil typisk være ikterus (gulsot), kolestatisk hudkløe, træthed, vægttab og mavesmerter og kan bl.a. medføre risiko for cholangitis med behov for stentning af galdeveje og galdedræning [7].

For ikke-resektabel CCA er der begrænsede behandlingsmuligheder. Inden for den seneste tid er der dog blevet beskrevet flere mulige molekulære ændringer, der kendetegner sygdommen hos en mindre andel af patienterne, og som det dermed er muligt at målrette ny behandling mod. IDH1 mutationer er et eksempel på en targeterbar molekulær ændring, og genet forventes at være muteret i 10-20 % af patienter med iCCA.

I Danmark forventes ca. 10 patienter årligt at have IDH1 R132 mutation og dermed være kandidater til behandling med ivosidenib i 2.linje.

Ivosidenib

Ivosidenib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk cholangiocarcinom med en IDH1 R132-mutation, som tidligere er behandlet med mindst én linje af systemisk behandling.

Den anbefalede dosis er 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletter) som tages oralt én gang dagligt. Behandling bør fortsættes indtil sygdomsprogression, eller indtil patienten ikke længere tolererer behandlingen.

Ivosidenib hæmmer det mutante IDH1-enzym. Det mutante IDH1-enzym omdanner alfa-ketoglutarat (α -KG) til 2-hydroxyglutarat (2-HG), som blokerer celledifferentiering og fremmer tumorigenese i både hæmatologiske og ikke-hæmatologiske maligniteter.

Nuværende behandling i Danmark

For patienter med ikke-resektabel eller metastatisk sygdom med god almentilstand er standardbehandlingen i 1. linje kemoterapi med gemcitabin og cisplatin (GemCis) med henblik på livsforlængelse og bevarelse af livskvalitet. Tillæg af durvalumab er for nylig anbefalet af Medicinrådet og vil derfor være en del af den fremadrettede standardbehandling i 1. linje.



Der er ingen veletableret standardbehandling i 2.linje. Forskellige behandlingsmuligheder er tilgængelige for patienter med bestemte molekyllære "targets" (fx FGFR2 mutation (pemigatinib)). Udover targeteret behandling kan patienter, som er i god almen tilstand, modtage 5-Fluorouracil (5-FU) og Oxaliplatin (FOLFOX). Best supportive care (BSC) gives som supplement til den medicinske behandling eller alene, hvis medicinsk behandling ikke længere anses for gavnligt for patienten. BSC indebærer kliniske undersøgelser, symptomkontrol, inkl. galdedræning og stenting af galdeveje efter behov, antibiotika, smerte- og kvalmestillende lægemidler, steroider, palliativ stråleterapi og blodtransfusioner samt anden palliativ behandling for symptomer som gulsot og hudkløe.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed for ivosidenib er i JNHB-rapporten sammenlignet med to komparatorer - hhv. BSC og FOLFOX. I dansk klinisk praksis er FOLFOX den mest relevante komparator, og patienter i god almen tilstand vil oftest tage imod denne behandling. Den kliniske erfaring er dog, at effekten af FOLFOX er relativt begrænset, samtidig med at der er bivirkninger og gener for patienten ved behandlingen. I det kliniske studie ClarIDHy er ivosidenib sammenlignet med placebo (BSC).

Effekt:

Sammenligningen af ivosidenib med BSC er baseret på det direkte sammenlignende fase III-, placebokontrollerede studie ClarIDHy. Studiedesignet tillod overkrydsning fra placebo til ivosidenib ved sygdomsprogression. Patientpopulationen i studiet er repræsentativ for den danske patientpopulation med IDH1 mutation. Ivosidenib forlængede patienternes tid til sygdomsprogression med median 1,3 måneder sammenlignet med placebo. Overlevelsen blev forlænget med median 5,2 måneder sammenlignet med placebo efter justering for overkrydsning (HR for OS: 0,49; 95%CI [0,34; 0,70]). Overkrydsning medfører usikkerhed i resultatet.

Sammenligningen af ivosidenib med FOLFOX er baseret på en justeret indirekte sammenligning (MAIC- analyse) mellem ClarIDHy og ABC-06 studiet. Resultaterne af de indirekte sammenligninger er meget usikre, fordi der er forskelle i studiepopulationer og studiedesigns, som der ikke kan justeres for, ligesom analysens antagelse om proportional hazards er usikker. Resultatet af analysen for både PFS og OS er inkonklusiv (HR for PFS: 0,97; 95%CI [0,57; 1,66]; HR for OS: 0,62; 95%CI [0,33; 1,18]).

Sikkerhed:

Ivosidenib var i ClarIDHy studiet forbundet med en større andel af grad ≥ 3 uønskede hændelser (51,2% vs 37,3%) og alvorlige uønskede hændelser (35,0% vs. 23,7%) sammenlignet med BSC. De mest almindelige bivirkninger var ifølge EMA træthed (43 %), kvalme (42 %), mavesmerter (35 %), diarré (35 %), nedsat appetit (24 %), ascites (23 %), opkastning (23 %), anæmi (19 %) og udslæt (15 %). De mest almindelige alvorlige bivirkninger var ascites (2 %), hyperbilirubinæmi (2 %) og kolestatisk gulsot (2 %). En del af disse bivirkninger kan også være symptomer på sygdom fremfor bivirkninger til lægemidlet. QT forlængelse er identificeret som er særlig risiko ved ivosidenib og EMAs



produktresumé beskriver den restriktive håndtering af risikoen. Ivosidenib er en oral behandling og er derfor ikke forbundet med særlige ulemper ift. administrationen.

De væsentligste bivirkninger ved FOLFOX er typiske bivirkninger ved kemoterapi, herunder infektioner, blodmangel, blødning, kvalme, opkast, diarre, føleforstyrrelser etc. FOLFOX administreres i cykler af 14 dage i op til 24 uger (12 cykler). Behandlingen gives i et kammer (Port á Cat), der er lagt ind under huden. På dag 1 administreres lægemidlerne på sygehus henover 3 timer. Når behandlingen er færdig, monteres en pumpe med fluorouracil, som sørger for konstant behandling med kemostoffet i ca. 46 timer, hvorefter pumpen afmonteres. Anlæggelse af port og behandling via pumpe giver ubehag og gener for patienten, både ved anlæggelse af porten samt i de 46 timer patienten skal bære den og bl.a. sove med den.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at sikkerhedsprofilen for ivosidenib er fordelagtig sammenlignet med FOLFOX og at behandlingen er til mindre gene for patienten.

Ved en ibrugtagning af nyt stof som ivosidenib kræves mere opmærksomhed, derfor forventer man forsat at følge patienter tæt den første årrække. Patienter, der behandles med ivosidenib, forventes samlet set at have færre hospitalsbesøg, fordi behandlingen kan tages hjemme, samt at der er behov for færre blodprøver i forhold til FOLFOX behandling, hvilket kan spare ressourcer på hospitalerne. EKG skal dog tages hver måned, når patienten behandles med ivosidenib, hvilket ikke er nødvendigt med FOLFOX behandling

Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse baseret på en partitioned survival model. I den sundhedsøkonomiske analyse estimeres omkostningseffektiviteten af ivosidenib sammenlignet med BSC og FOLFOX til behandling af CCA med IDH1mutation efter mindst 1 tidligere systemisk behandling. For uddybende beskrivelse af den sundhedsøkonomiske model, input, datagrundlag og usikkerheder henvises til den fælles JNHB-rapport.

Ivosidenib vs. BSC:

De inkrementelle omkostninger mellem ivosidenib og BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Følsomhedsanalyserne viser, at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er mest følsomt overfor valg af ekstrapoleringsmodel for behandlingsvarighed med ivosidenib og valg af ekstrapoleringsmodel for samlet overlevelse ([REDACTED] til [REDACTED] DKK i forhold til ICERen i hovedanalysen). Resultatet er robust overfor ændringer i alder ved behandlingsstart, niveau for nytteværdier og valg af ekstrapoleringsmodel for PFS.

Usikkerheder relateret til overkrydsning i ClarIDHy studiet kan ikke undersøges.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for Ivosidenib sammenlignet med BSC, DKK, diskonterede tal

	Ivosidenib	BSC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	1,20	0,64	0,56
Totale QALY	0,90	0,47	0,43

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.604.308
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.094.782
	Beregnet med SAIP: ■

Ivosidenib vs. FOLFOX:

De inkrementelle omkostninger mellem ivosidenib og FOLFOX er ca. ■ DKK, mens QALY-gevinsten er ca. ■ QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■ DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Følsomhedsanalyser viser, at den anvendte HR for overlevelse har størst betydning for resultatet. Den estimerede HR fra den indirekte sammenligning mellem ivosidenib og FOLFOX er forbundet med stor usikkerhed (bredt konfidensinterval fra 0,33 til 1,18) og er ikke statistisk signifikant. Ved brug af den øvre grænse fra konfidensintervallet omkring HR (HR=1,18) bliver den estimerede QALY-gevinst negativ og ICERen er domineret, således at behandlingen med Ivosidenib er både dyrere og dårligere end FOLFOX. Brug af nedre grænse for konfidensintervallet omkring HR (HR=0,327) resulterer i en ICER på ca. ■ DKK. Grundet forskelle i studiedesigns og populationer mellem ClarIDHy og ABC-06 er der en grundlæggende usikkerhed om den indirekte sammenligning, som ikke kan undersøges af følsomhedsanalyser, ligesom antagelsen om proportional hazards også er usikker men ikke kan undersøges.

Valg af PFS-kurve har også betydning for ICERen, men er sammenlignet med følsomheden omkring HR af mindre betydning. Resultatet af Medicinrådets analyse er robust overfor ændringer i alder ved behandlingsstart og valg af OS-kurve.



Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for Ivosidenib sammenlignet med FOLFOX, DKK, diskonterede tal

	Ivosidenib	FOLFOX	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	1,33	0,90	0,42
Totale QALY	0,99	0,67	0,32
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.800.750	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 2.384.108	
		Beregnet med SAIP: ■	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet anvender ansøgers bud på patientantal, dvs. at der er 9 patienter om året, der vil være kandidater til behandling med ivosidenib, og at patientoptaget gradvist vil øges fra 2 patienter i år 1 til 7 ud af 9 patienter i år 5.

Ivosidenib vs. BSC

Medicinrådets hovedanalyse viser, at anbefaling af ivosidenib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,2 mio. DKK i år 5.

Ivosidenib vs. FOLFOX

Medicinrådets hovedanalyse viser, at anbefaling af ivosidenib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,1 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Effekt og sikkerhed	12
2.	Sundhedsøkonomisk analyse	12
2.1	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	12
2.2	Omkostninger	13
2.2.1	Lægemiddelomkostninger	13
2.2.2	Hospitalsomkostninger	14
2.2.3	Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	14
2.2.4	Patientomkostninger	14
2.2.5	Omkostninger til genetisk test og palliativ behandling.....	15
2.3	Resultater.....	15
2.3.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for ivosidenib vs. BSC.....	15
2.3.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for ivosidenib vs. FOLFOX	16
2.3.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	17
3.	Budgetkonsekvenser.....	22
3.1	Estimat af patientantal og markedsandel	22
3.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	23
4.	Referencer.....	25
5.	Sammensætning af fagudvalg	26
6.	Versionslog.....	27



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 26.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurderinger er medtaget i JNHB-rapporten. Der er herudover ingen særlige danske forhold, der gør sig gældende i vurderingen af effekt og sikkerhed.

2. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinerådets vurderinger er medtaget i JNHB-rapporten og vurderingen af den sundhedsøkonomiske model er tilstrækkeligt afspejlet i JNHB rapporten. Der er derfor ingen ændringer i selve vurderingen af den sundhedsøkonomiske analyse.

Den sundhedsøkonomiske analyse i JNHB-rapporten er udfærdiget af TLV med priser i svenske kroner, og antagelser, der tager udgangspunkt i svenske forhold og metoder anvendt i Sverige.

Medicinerådet har tilpasset til Medicinerådets metoder. Tabel 1 viser et overblik over Medicinerådets ændringer i forhold til JNHB-analysen, mens de enkelte ændringer gennemgås i de følgende afsnit.

Tabel 1. Ændringer fra JNHB-analyse til Medicinerådets analyse

	JNHB	Medicinerådet
Helbredsrelateret livskvalitet – instrument og præferencevægte	EQ-5D-3L med UK præferencevægte	EQ-5D-5L med danske præferencevægte
Lægemiddelpriser	Svenske priser (SEK)	Danske priser (DKK)
Taksering af hospitalsomkostninger (administration og monitorering) og omkostninger til behandling af bivirkninger	Svenske takster (SEK)	Danske takster (DKK)
Omkostninger til genetisk test og palliativ behandling	Medtaget	Ikke medtaget
Diskonteringsrate	3 %	3,5 %

2.1 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I JNHB-analysen anvendes EQ-5D-3L med engelske præferencevægte, da dette er TLVs foretrukne input. Medicinerådet foretrækker EQ-5D-5L med danske præferencevægte. EQ-5D-5L var indsamlet direkte i ClarIDHy studiet. I JNHB-analysen er der derfor brugt en mapping algoritme for at konvertere besvarelser indsamlet på 5L til 3L. Idet EQ-5D-5L



besvarelsenerne fra ClarIDHy studiet kan anvendes direkte efter kobling med danske præferencevægte er der ikke usikkerhed forbundet med anvendelse af mapping i Medicinrådets analyse. De øvrige usikkerheder beskrevet i den fælles JNHB-rapport gør sig fortsat gældende. Af Tabel 2 fremgår nytteværdierne i Medicinrådets analyse, hvor det bemærkes, at forskellen i nytteværdierne ml. stadierne er sammenlignelig mellem den danske analyse og JNHB-analysen (ca. -0,07 forskel), men niveauet for nytteværdierne er højere i den danske analyse. Dette har en lille betydning for den estimerede QALY-gevinst for både ivosidenib vs. BSC og ivosidenib vs. FOLFOX, se uddybning i afsnit 2.3.

Tabel 2. Nytteværdier anvendt i Medicinrådets analyse

Stadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument	Præferencevægte	Nytteværdi i JNHB analyse (EQ-5D-3L UK vægte)
Progressionsfri (PF)	0,79 (0,77;0,80)	EQ-5D-5L	DK	0,73
Progredieret (PD)	0,72 (0,69;0,74)	EQ-5D-5L	DK	0,66

2.2 Omkostninger

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Medicinrådet estimerer lægemiddelomkostninger på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

Tabel 3. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august, 2024)

Lægemiddel	Administrationsform	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Ivosidenib	Oralt	250 mg	60 stk	■	Amgro
Oxaliplatin	IV	5 mg/ml	40 ml	■	Amgro
Calcium folinate	IV	10 mg/ml	10 x 35 ml	■	Amgro
Fluoruracil	IV	50 mg/ml	100 ml	■	Amgro

Omkostninger til efterfølgende behandling og BSC er ikke medtaget, da der ikke forventes forskel mellem armene jf. JNHB-rapporten.



2.2.2 Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostningerne omfatter administration af lægemidler, der administreres intravenøst (Tabel 4) og omkostninger til rutinemæssig monitorering (Tabel 5). Frekvenser forbundet med administration og monitorering er de samme som i den fælles JNHB-analyse.

Tabel 4. Administrationsomkostninger

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
IV-administration	2.111	DRG-takster 2024: 07MA98 [1]
Ambulant besøg	1.947	DRG-takster 2024: 16MA98 [1]

Tabel 5. Monitoreringsomkostninger

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Ambulant besøg ved onkolog	2.111	DRG-takster 2024: 16MA98 [1]
CT-scanning	2.021	DRG-takster 2024: 30PR07 [1]
EKG	190	Takstkort 29A Laboratorieundersøgelser 2023 [2]
Blodprøve	23	Takstkort 29A Laboratorieundersøgelser 2024 [2]

2.2.3 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet anvender danske 2024 DRG-takster til estimering af omkostninger til uønskede hændelser. Bivirkningsrater er uændrede fra JNHB-analysen. Medicinrådet anvender de DRG-takster, som ansøger har indsendt på hhv. 2.111 DKK (16MA98) for alle uønskede hændelser med undtagelse af infektion, der tilskrives en enhedsomkostning på 46.094 DKK (18MA98).

2.2.4 Patientomkostninger

Medicinrådet inkluderer normalt patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet (effektiv tid på hospitalet, ventetid og transporttid).

Medicinrådet har efterspurgt patientomkostninger, men har ikke modtaget informationen fra virksomheden og har derfor ikke haft mulighed for at inkludere det i analysen, hvormed der er usikkerhed forbundet med betydningen af patientomkostninger for den samlede analyse.



2.2.5 Omkostninger til genetisk test og palliativ behandling

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til genetisk test, da dette allerede er indført i dansk klinisk praksis, og der er derfor ikke en merudgift forbundet med dette ved en evt. ibrugtagning af ivosidenib.

Medicinerådet ekskluderer omkostninger til palliativ behandling, idet usikkerheden omkring, hvor mange patienter, der modtager palliativ behandling, og hvilken behandling patienterne modtager, er for stor.

2.3 Resultater

2.3.1 Resultat af Medicinerådets hovedanalyse for ivosidenib vs. BSC

De inkrementelle omkostninger mellem ivosidenib og BSC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,43 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i tabel 7. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 902.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,1 mio. DKK pr. QALY.

Den estimerede QALY-gevinst er lidt højere i den danske analyse (0,43 vs. 0,40 i JNHB analysen) som følge af anvendelse af EQ-5D-5L nytteværdier med danske præferencevægte. Specifikt vindes i Medicinerådets analyser lidt flere QALYs i PF stadiet for ivosidenib relativt til BSC sammenlignet med JNHB-analysen. Den ændrede diskontering (3,5 % vs. 3 %) er af minimal betydning for både omkostninger og QALYs.

Tabel 6. Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse, diskonterede tal, ivosidenib vs. BSC, DKK

	Ivosidenib	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	0	0	0
Monitoreringsomkostninger (før og efter progression)	37.086	22.915	14.171
Bivirkningsomkostninger	583	501	82
Efterfølgende behandling	0	0	0
Totale omkostninger	[REDACTED]	23.416	[REDACTED]
Totale leveår	1,20	0,64	0,56
Totale QALY	0,90	0,47	0,43
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.604.308	



Ivosidenib	BSC	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
	Beregnet med AIP: 2.094.782	
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

2.3.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse for ivosidenib vs. FOLFOX

De inkrementelle omkostninger mellem ivosidenib og FOLFOX er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,3 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultatene er præsenteret i Tabel 7. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 740.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,4 mio. DKK pr. QALY

Den estimerede QALY-gevinst er lidt højere i den danske analyse (0,32 vs. 0,29 i JNHB analysen) som følge af anvendelse af EQ-5D-5L nytteværdier med danske præferencevægte. Specifikt vindes i Medicinrådets analyser flere QALYs i både PF og PD stadiet for ivosidenib relativt til FOLFOX sammenlignet med JNHB-analysen. Den ændrede diskontering (3,5 % vs. 3 %) er af minimal betydning for både omkostninger og QALYs.

Der er ikke administrationsomkostninger forbundet med behandling med ivosidenib, idet ivosidenib administreres oralt, mens administration af FOLFOX er forbundet med omkostninger til IV-administration af kemoterapi.

Tabel 7. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal, ivosidenib vs. FOLFOX, DKK

	Ivosidenib	FOLFOX	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	0	34.962	-34.962
Monitoreringsomkostninger (før og efter progression)	42.425	26.741	15.684
Bivirkningsomkostninger	583	5.101	-4.518
Efterfølgende behandling	0	0	0
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,33	0,90	0,42
Totale QALY	0,99	0,67	0,32



	Ivosidenib	FOLFOX	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.800.750	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 2.384.108	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

2.3.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet viser resultatet for de følsomhedsanalyser, der i JNHB-rapporten viste sig at være af størst betydning.

Ivosidenib vs. BSC

Følsomhedsanalyserne viser, at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er mest følsomt overfor valg af ekstrapoleringsmodel for behandlingsvarighed med ivosidenib og valg af ekstrapoleringsmodel for samlet overlevelse ([REDACTED] til [REDACTED] DKK i forhold til ICERen i hovedanalysen). Følsomhedsanalyserne i JNHB-rapporten viste, at resultatet var robust overfor ændringer i alder ved behandlingsstart, niveau for nytteværdier og valg af ekstrapoleringsmodel for PFS (Ændring i ICER [REDACTED] SEK).

Ivosidenib vs. FOLFOX

Følsomhedsanalyserne viser, at det særligt er ændring af HR mellem ivosidenib og FOLFOX, som er af betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse. Ved brug af den øvre grænse fra konfidensintervallet omkring HR (HR=1,18) bliver den estimerede QALY-gevinst negativ og ICERen er domineret, således at behandlingen med Ivosidenib er både dyrere og dårligere end FOLFOX. Brug af nedre grænse for konfidensintervallet omkring HR (HR=0,33) resulterer i en ICER på [REDACTED] DKK.

. Valg af PFS-kurve har også betydning for ICERen [REDACTED] DKK, men er sammenlignet med følsomheden omkring HR af minimal betydning.

Følsomhedsanalyserne i JNHB rapporten viste desuden, at resultatet var robust overfor ændringer i alder ved behandlingsstart og valg af OS-kurve (Ændring i ICER [REDACTED] SEK), mens niveau for nytteværdier havde en mindre betydning (Ændring i ICER på ca. [REDACTED] SEK). Sidstnævnte viste sig også i skiftet til danske præferencevægte, hvor QALY-gevinsten steg.



Table 8. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, ivosidenib vs. BSC, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,43	■	■
Ekstrapolering af OS med eksponential fremfor Weibull (gælder både Ivosidenib og BSC)	Usikkerhed omkring valg af ekstrapoleringskurver for OS	0,40	■	■
Ekstrapolering af OS med Gompertz fremfor Weibull (gælder både Ivosidenib og BSC)	Usikkerhed omkring valg af ekstrapoleringskurver for OS	0,44	■	■
Ekstrapolering af TTD for Ivosidenib med PFS frem for TTD-data (gælder både Ivosidenib og BSC)	Usikkerhed omkring valg af ekstrapoleringskurver for TTD	0,43	■	■
Ekstrapolering af TTD for Ivosidenib med Weibull fremfor generaliseret gamma fordeling	Usikkerhed omkring valg af ekstrapoleringskurver for TTD	0,43	■	■



Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, ivosidenib vs. FOLFOX, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	0,32	■	■
Ekstrapolering af PFS for Ivosidenib med Weibull fremfor log-normal	Usikkerhed omkring valg af ekstrapoleringskurver for PFS	0,32	■	■
Ekstrapolering af OS for FOLFOX: HR mellem Ivosidenib og FOLFOX sættes til øvre grænse af konfidensinterval (1,18)	Usikkerhed omkring størrelse af relativ effekt	-0,12	■	■
Ekstrapolering af OS for FOLFOX: HR mellem Ivosidenib og FOLFOX sættes til nedre grænse af konfidensinterval (0,33)	Usikkerhed omkring størrelse af relativ effekt	0,58	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

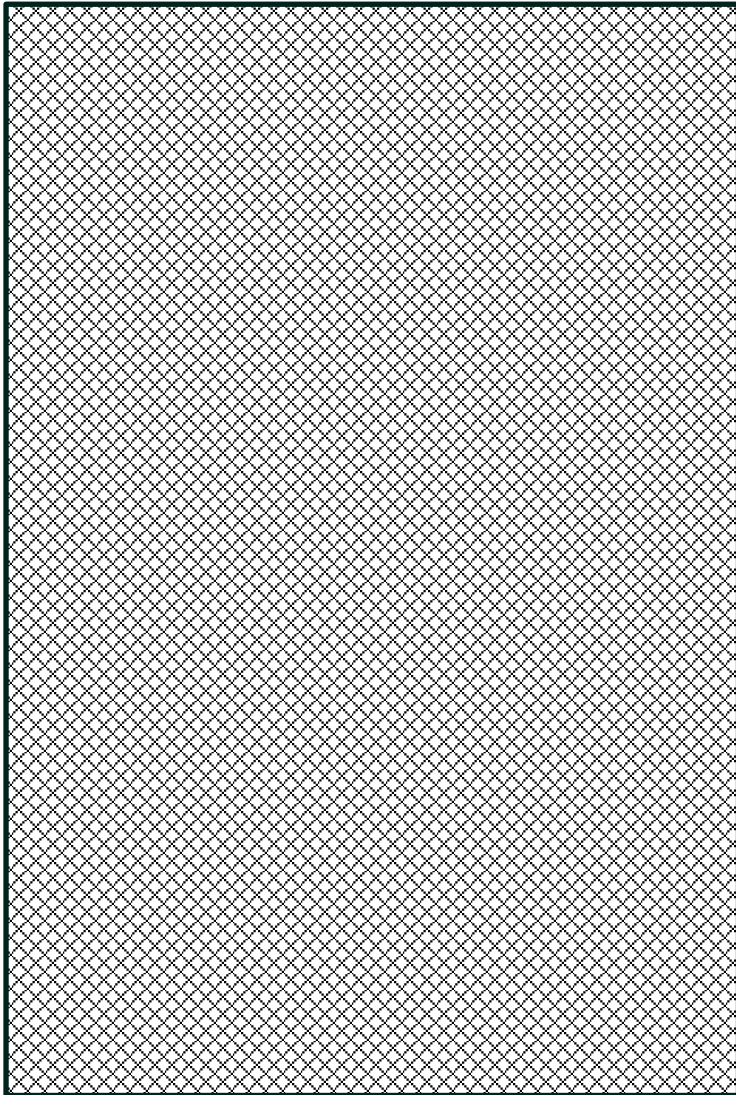
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) for at estimere den samlede parameterusikkerhed for hver af sammenligninger med ivosidenib. For hver parameter, der kan være behæftet med usikkerhed, tilskrives en plausibel sandsynlighedsfordeling og modellens resultater simuleres et stort antal gange ved i hver simulering at trække en ny værdi fra parametrenes fordelinger. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale variable såsom nytteværdier anvendt for helbredsstadierne.

Medicinrådet har analyseret validiteten af de indsendte PSAer for hhv. ivosidenib vs. BSC og ivosidenib vs. FOLFOX, og vurderer at der mangler parametre for ekstrapoleringsmodellerne i PSAerne. Hvor de deterministiske følsomhedsanalyser kan belyse valg mellem forskellige ekstrapoleringsmodeller (f.eks. Weibull vs. log-normal fordeling) skal PSAen kunne belyse følsomheden omkring parametrene i den valgte ekstrapoleringsmodel, og det er ikke muligt med indeværende PSA.

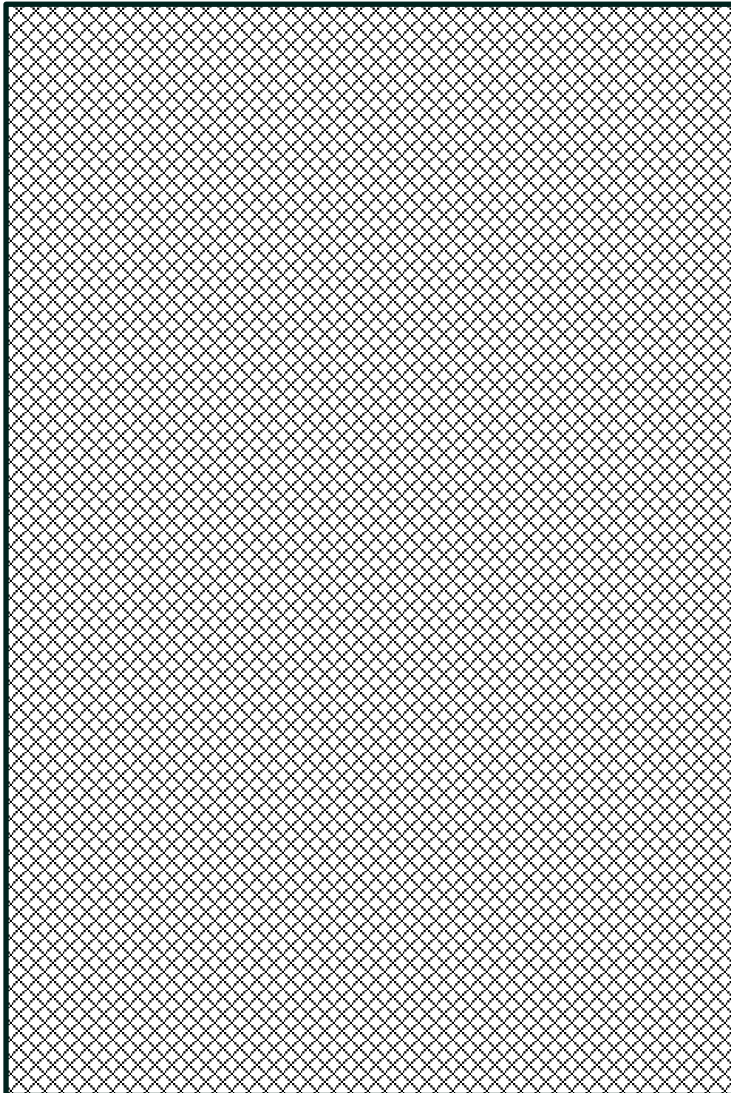


Da den største usikkerhed i sammenligningen med BSC omfatter de ekstrapolerede kurver, viser Medicinrådet ikke PSAen for denne sammenligning. For sammenligningen med FOLFOX er valg af ekstrapoleringsmodel af mindre betydning, mens den anvendte HR var af stor betydning, og derfor præsenterer Medicinrådet PSAen for denne sammenligning. PSAen giver dog ikke et fuldt billede af den samlede parameterusikkerhed, og QALY-spændet forventes at være større end i den præsenterede sky.

Det fremgår af **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**, at der er særlig stor usikkerhed forbundet med QALY-effekten, der spænder fra ca. [REDACTED] QALYs til ca. [REDACTED] QALYs. Det store spænd skyldes usikkerheden omkring størrelsen af den relative effekt mellem ivosidenib og FOLFOX. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at den probabilistiske følsomhedsanalyse udelukkende analyserer usikkerheden i de inkluderede parametre. Analysen adresserer f.eks. ikke strukturelle usikkerheder fra den indirekte sammenligning (forskelle i studiepopulationer og studiedesigns), usikkerheder relateret til valg af model til ekstrapolering, og i dette tilfælde heller ikke ekstrapoleringsparametre fra den valgte model. Da disse antagelser har helt central betydning for både de estimerede omkostninger og effekter bør resultaterne af PSA'en fortolkes med forbehold.



Figur 1. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem ivosidenib og FOLFOX



Figur 1. Medicinrådets Cost Effectiveness Acceptability Curve for sammenligningen mellem ivosidenib og FOLFOX

3. Budgetkonsekvenser

3.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der vil være ca. 9 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med ivosidenib, og at markedsoptaget gradvist vil øges fra 2 til 7 ud af 9 patienter årligt. Estimatet er baseret på ansøgers egne salgsdata. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser.



Tabel 10. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Ivosidenib	■	■	■	■	■
FOLFOX/BSC	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Ivosidenib	■	■	■	■	■
FOLFOX/BSC	■	■	■	■	■

3.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Ivosidenib vs. BSC

Baseret på Medicinrådets hovedanalyse, vurderer Medicinrådet, at anvendelse af ivosidenib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 6,2 mio. DKK i år 5.

Tabel 11. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for Ivosidenib vs. BSC , mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

Ivosidenib vs. FOLFOX

Baseret på Medicinrådets hovedanalyse, vurderer Medicinrådet, at anvendelse af ivosidenib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,1 mio. DKK i år 5.



Tabel 12. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser for Ivosidenib vs. FOLFOX, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



4. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Takstsystem 2024 [internet]. 2023 [citeret 17. september 2024]. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2024/takstvejledning_2024.pdf
2. Foreningen af Praktiserende Speciallæger. Takstkort 29A - laboratorieundersøgelser. 2024 [citeret 17. september 2024]; Tilgængelig fra: <https://laeger.dk/media/sn5et2xh/laboratorieundersogelser-april-2024.pdf>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende leverkræft	
Forperson	Indstillet af
Britta Weber <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Gerda Elisabeth Villadsen <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Region Midtjylland
Merete Krogh <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lone Galmstrup Madsen <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Kirsten Kjeldgaard Vistisen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Sidsel Marcussen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kim Dalhoff <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Kirstine Petrea Bak-Fredslund <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi
Amy Daugaard Asmussen <i>Udviklingsansvarlig sygeplejerske, MHH</i>	Inviteret af forpersonen
Alice Markussen <i>Afdelingslæge</i>	Inviteret af forpersonen
Tóra Haraldsen Dahl <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marijanne Nord Madsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Finn Ole Larsen <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen



6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk