
LETERMOVIR (PREVYMIS)

PROFYLAKSE MOD CMV-REAKTIVERING OG -SYGDOM
HOS VOKSNE CMV-SEROPOSITIVE HSCT RECIPIENTER

Opsummering

Baggrund

Letermovir (Prevymis) er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af voksne patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). MSD er markedsføringstilladelsesindehaver. Medicinrådets fagudvalg estimerer at omkring 70-90 patienter kandiderer til letermovir (Prevymis) behandling(1).

Analyse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af letermovir (Prevymis) som mulig standardbehandling til patienter med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT). I analyserne sammenlignes behandling med letermovir (Prevymis) med behandling med preemtiv behandling (PET), tilsvarende nuværende standardbehandling (SOC).

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på letermovir (Prevymis) og SOC.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med letermovir (Prevymis) er 206.175 kr. højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med SOC.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af letermovir (Prevymis) som standardbehandling vil være ca. 8,3 - 16,6 millioner kr. per år sammenlignet med SOC.

Konklusion

Behandling med letermovir (Prevymis) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SOC-behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for letermovir (Prevymis). Hospitalsomkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

Analysens resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af letermovir (Prevymis). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på AIP.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling med profylakse mod cytomegalovirus reaktivering hos HSCT-recipienter	5
1.4 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.2 Følsomhedsanalyser	10

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	11

4 Budgetkonsekvenser	12
4.1 Ansøgers estimer	12
4.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	12

5 Diskussion	13
---------------------	-----------

Referencer	14
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	MSD
Handelsnavn:	Prevymis
Generisk navn:	Letermovir
Indikation:	PREVYMIS er indiceret til profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).
ATC-kode:	J05AX18

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgro:	08-05-2018
Endelig rapport færdig:	20-07-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	73 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgro har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

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

1. BAGGRUND

MSD er markedsføringstilladelsesindehaver af letermovir (Prevymis) og har indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af letermovir (Prevymis) som mulig standardbehandling til profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) på danske hospitaler. Medicinrådet har endeligt modtaget ansøgningen den 08. juni 2018. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, MSD har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med profylaksebehandling mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af letermovir (Prevymis) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med letermovir (Prevymis) med behandling med placebo plus herpes-profylakse med valaciclovir samt preemtiv behandling (PET) efter indikation, herefter omtalt som standard of care (SOC).

1.2 Patientpopulation

Cytomegalovirus (CMV) er et hyppigt forekommende DNA-virus, som ofte ligger latent uden symptomer på infektion. Svækkes immunforsvaret reaktiveres virus (kaldet CMV-reakivering). Recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) med latent infektion - også betegnet seropositive - har forhøjet risiko for CMV-reakivering. Omkring 60 % af danske voksne HSCT-patienter er seropositive. Det estimeres, at 120-150 voksne årligt undergår allogen HSCT [1]. Det kan heraf udledes, at 70-90 HSCT-patienter vil være kandidater til forebyggende behandling med letermovir årligt. På nuværende tidspunkt viser omkring 70 % af disse seropositive HSCT-patienter tegn på CMV-reakivering efter transplantation. CMV-reakivering forløber oftest uden symptomer (CMV-viræmi uden kliniske tegn til virussygdom), men udvikler sig i nogle tilfælde til egentlig CMV-sygdom (CMV-viræmi og samtidig kliniske tegn til CMV-virussygdom), der kan give alvorlige kliniske symptomer fra de organer, der påvirkes. Med effektiv preemtiv behandling (PET) udvikler under 5 % af HSCT-patienter CMV-sygdom efter allogen HSCT. CMV-sygdom er forbundet med høj mortalitet, særligt ved udvikling af CMV-lungebetændelse.(1)

1.3 Behandling med profylakse mod cytomegalovirus reaktivering hos HSCT-recipienter

Behandling med letermovir (Prevymis)

Indikation

Letermovir (Prevymis) er indiceret profylakse mod cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter [R+] af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT).(2)

Virkningsmekanisme

Letermovir (Prevymis) hæmmer CMV-DNA-terminase-komplekset, der kræves til spaltning og pakning af virus-DNA. Letermovir påvirker dannelsen af genomer med reel enhedslængde og interfererer med modning af virioner.(2)

Dosering

Letermovir (Prevymis) administreres enten oralt eller intravenøs infusion. Den anbefalede dosis er 480 mg én gang dagligt. Letermovir (Prevymis) er tilgængelig som 240 og 480 mg tabletter og som 240 mg infusionsvæske. Behandlingen kan startes mellem dag 0-28 efter transplantation og fortsættes frem til dag 100 efter transplantation. Letermovir (Prevymis) administreres plus herpes-profylakse med valaciclovir (900 mg peroralt to gang dagligt) samt PET efter indikation. Hvis Letermovir administreres samtidigt med ciclosporin, bør doseringen af oral eller intravenøs letermovir nedsættes til 240 mg en gang dagligt.(1)

Komparator

Medicinerådet har defineret placebo plus herpes-profylakse med valaciclovir (900 mg peroralt to gang dagligt) samt preemptiv behandling (PET) efter indikation, tilsvarende SOC, som relevant komparator for letermovir (Prevymis). I de tilfælde, hvor patienten ikke kan indtage peroral medicin eller har diarré, behandler man med ganciclovir (5 mg/kg iv. to gange dagligt) i stedet. Har patienten dårlig marvfunktion, behandler man med foscarnet (60 mg/kg iv. to gange dagligt)

1.4 Tidshorisont

I Medicinerådets protokol angives en tidshorisont på 48 uger, og for visse effektmål ønskes data ved 24 uger. Ansøger har indsendte analyse er baseret på 24 uger, da datakompletheden er størst efter 24 uger. Da den profylaktiske og PET-behandling rummes indenfor dag 100 efter transplantation, antages tidshorisonten på 24 uger at kunne rumme behandlingsomkostningerne.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med letermovir (Prevymis) sammenlignet med behandling med SOC.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Analysen estimerer de gennemsnitlige omkostninger pr. patient, som behandles med letermovir (Prevymis) og SOC over en 24 ugers periode. Der anvendes et begrænset samfundsperspektiv i analysen, herunder direkte omkostninger afholdt på hospitalerne for behandling af profylaksebehandling mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive recipienter af HSCT i form af anskaffelse og administration af lægemiddel samt indirekte omkostninger relateret til patienttransport og patienttid.

Ansøger har valgt en meget forsimplet model, som antages at kunne give et repræsentativt estimat for omkostningerne forbundet med intervention og komparator. Modellen estimerer omkostninger for en gennemsnitspatient for hver behandling. Gennemsnitspatienten sammensættes af en %-vis andel hvor CMV reaktiveres og en andel hvor CMV ikke reaktiveres. Disse andele har forskellige værdier i de to mulige behandlingsscenarier, letermovir (Prevymis) eller SOC. Ansøger antager, baseret på Marty *et al.* 2018(3), at CMV reaktiveres hos 16 % af patienterne ved letermovir (Prevymis) og hos 40 % af patienterne ved SOC. Andelen er således: reaktivering og ikke reaktivering ved letermovir (Prevymis) behandling på hhv. 16 % og 84 %, og reaktivering og ikke reaktivering ved SOC-behandling på hhv. 40 % og 60 %.

Ansøger har inkluderet mortalitet i analysen med to tilgange: den ene tilgang inkluderer mortalitet fra transplantationsdagen og den anden tilgang antager at mortalitet først kan indtræffe efter dag 100 posttransplantation.

Modellen antager at letermovir (Prevymis) behandling igangsættes dag 9 efter transplantation, svarende til median for start af behandling fra fase 3 studiet(3). Behandlingen antages at fortsætte indtil dag 100 eller indtil CMV-reakivering, som antages forekomme dag 49. Behandlingsvarigheden antages således til at være 91 dage for gruppen uden CMV-reakivering og 40 dage for gruppen med CMV-reakivering.

Modellen antager at HSCT-recipient er indlagt i 40 dage efter transplantationen. Omkostninger forbundet med indlæggelse antages at være dækket af den gældende DRG-takst for HSCT-transplantation, og yderligere omkostninger til behandling af CMV, såsom blodprøver og infusioner, takseres ud fra Rigshospitalets takstkatalog 2017 og tidsforbruget for en sygeplejerske. Ambulante besøg udover indlæggelsestiden takseres ud fra ambulante DAGS-takster.

Ressourceforbruget ved behandling af profylaksebehandling mod CMV-reakivering og -sygdom hos voksne CMV-seropositive HSCT-recipient er estimeret på baggrund af produktresuméet for letermovir (Prevymis), fase 3 studiet(3) og estimater fra behandlende overlæge med speciale i stamcelletransplantation.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorisont og modeltilgang er meget forsimplet, men overordnet giver et acceptabel indtryk af omkostningerne forbundet med letermovir (Prevymis) behandling. Ansøgers tilgang til at estimere påvirkningen af mortalitet, som først inkluderer mortalitet efter dag 100, vurderer Amgros ikke at være klinisk relevant, hvorfor denne tilgang ikke inkluderes fremadrettet. Ansøgers estimater for behandlingslængde virker plausible ift. den gennemsnitlige behandlingsvarighed på 69 dage i fase 3 studiet angivet i EMAs EPAR(4).

2.1.2 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Alle analyser i denne ansøgning anvender AIP for letermovir (Prevymis) og SOC.

Ansøger antager at letermovir behandling administreres oralt for 74 % af patienterne og intravenøst for 26 % af patienterne, baseret på estimater fra Marty *et al.* 2018(3) og estimater fra behandlende kliniker. Omkring 50 % af patienterne forventes behandlet med ciclosporin sammen med letermovir, hvilket bevirker en reducere af letermovir-dosis til 240 mg.

Behandlingsvarigheden for letermovir (Prevymis) estimeres til 81 dage for patienter uden CMV-reakivering og 40 dage for patienter med CMV-reakivering. Ved CMV-reakivering antages patienter at skifte behandling til SOC.

SOC-behandling er et mix af forskellige behandlinger afhængig af patienternes symptomer. Omkring 50 % af patienterne forventes behandlet med valganciclovir, 10 % forventes behandlet med ganciclovir (Cymevene) pga. diarre eller manglende evne til at indtage peroral medicin, og 40 % forventes behandlet med foscarnet pga. dårlig marvfunktion. Estimater er baseret på én behandlende klinikers vurdering af nuværende kliniske praksis.

De anvendte enhedspriser for hhv. letermovir og SOC-behandling er angivet i tabellerne nedenfor.

Tabel 1: Lægemiddelpriser Letermovir behandling, AIP, 17-07-2018

Behandlingsregime	Styrke	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Letermovir (Prevymis)	240 mg	28 stk. tabletter	35.497,79
	420 mg	28 stk. tabletter	70.995,57
	240 mg	Konc. til infusion	1.392,82
Ciclosporin	100 mg	50 stk. kapsler	1.405,29

Tabel 2: Lægemiddelpriser SOC-behandling, AIP, 17-07-2018

Behandlingsregime	Styrke	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Valganciclovir	450 mg	60 stk. tabletter	1.335,00
Ganciclovir (Cymevene)	500 mg	5 hætteglas	781,55
Foscarnet	24 mg/ml	10x250 ml	14.280,00

Dosering

Ansøger anvender i modellen dosis som beskrevet i respektive produktresumeeer.

Prevymis behandling antages at blive initieret dag 9 og fortsættes indtil dag 100 for patienter uden CMV-reakivering. For patienter med CMV-reakivering forsættes behandlingen indtil dag 49, hvorefter patienterne skifter PET/SOC-behandling.

SOC-behandling initieres ved CMV-reakivering, og ansøger antager at behandlingsvarigheden for SOC-behandling er 50 dage baseret på Region Hovedstadens behandlingsvejledning, som anbefaler at behandlingen minimum varer 3 uger og/eller indtil dag 100.

Tabel 3: Dosering

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. administration	Frekvens
Letermovir (Prevymis)	480/240 mg	480/240 mg	Dagligt
Ciclosporin	1000 mg	1000 mg	Dagligt

Valganciclovir	1.800 mg	900 mg	To gange dagligt
Ganciclovir (Cymevene)	5 mg/kg	350 mg*	To gange dagligt
Foscarnet	60 mg/kg**	4.200 mg*	To gange dagligt

*Under antagelse at gennemsnitsvægt er 70,0 kg.

** https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/finsen/haematologisk-klinik/for-fagfolk/Documents/Dokumenter%20til%20allogen%20knoglemarvstransplantation/CMV_tidlig_premeptiv_behandling_af_CMVinfektion.pdf

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SmPC'er. Ansøgers antagelser omkring gennemsnitsvarighed af SOC-behandling på 50 dage, som er udregnet på basis 21 og 79 dage, virker ikke-plausibel, da ansøger i modellen antager at CMV-reakivering indtræffer dag 49. Sammenholdt med Region Hovedstadens behandlingsvejledning, som anbefaler at behandlingen minimum varer 3 uger og/eller indtil dag 100, vurderer Amgros derfor at et mere plausibelt estimat er 36 dage, som er et gennemsnit af 21 og 51 dages behandling, hvorfor Amgros justerer analysen med dette estimat.

Ansøger antager at Foscarnet behandling er forbundet med en daglig omkostning på 238 kr. baseret på et amerikansk prisestimat. Et amerikansk prisestimat er anvendt da ansøger ikke har kunnet fremskaffe et dansk estimat. Amgros har fremskaffet prisen på Foscarnet og anvendt Rigshospitalets instruks for PET-behandling foreskrevne dosering til at udregne den daglige omkostning, som resulterer i 1999 kr. Amgros retter derfor ansøgers estimat i den fremadrettet analyse.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med hospitalskontakt, bivirkninger og komplikationer. Hospitalsomkostninger forbundet med hospitalsbesøg består af ambulante besøg, da ansøger antager at, HSCT-recipient er indlagt i 40 dage efter transplantation, jf. protokollen, uanset behandlingsregime. Da indlæggelsestiden estimeres til at være ens for både letermovir (Prevymis) og SOC-behandling har ansøger valgt at ikke inkludere denne omkostning. Ansøger har dog inkluderet omkostninger forbundet med blodprøver (cytomegalovirus PCR), som foretages tre gange under indlæggelsen. Hver prøve takseres med 511 kr. jf. Rigshospitalets parakliniske takster 2017. Antallet af prøver er ens for begge behandlingsregimer. Ansøger antager 9 ambulante blodprøver, som takseres ved DAGS-taksten for et ambulante besøg plus cancer tillæg, tilsvarende 1.891 kr. Antallet af blodprøver er ens uanset behandlingsregime og CMV-reaktiveringsstatus. Ansøger antager at letermovir administreres 31 gange under indlæggelse og 9 gange ambulante ved CMV-reakivering og hhv. 31 og 60 gange uden CMV-reakivering. Letermovir administration under indlæggelse antages at kræve 1,5 times sygeplejersketimeløn til forberedelse og infusionstid. En sygeplejerske time takseres i modellen til 523 kr. pr. time. Ved CMV-reakivering antages at PET/SOC-behandling foretages ambulante 36 gange, uanset behandlingsregime. Nedenstående tabel illustrerer ansøgers inkluderede ressourcetræk.

Tabel 4: Hospitalsrelaterede ressourcetræk

	Letermovir (Prevymis)		SOC	
	Med CMV-reakivering	Uden CMV-reakivering	Med CMV-reakivering	Uden CMV-reakivering
Blodprøver, under indlæggelse	3	3	3	3
Blodprøver, ambulante	9	9	9	9
Infusioner letermovir, under indlæggelse	31	31	-	-
Infusioner letermovir, ambulante	9	60	-	-

Infusioner PET, ambulant	36	0	36	0
--------------------------	----	---	----	---

Ansøger har udelukkende inkluderet omkostninger forbundet med CMV-reakivering, da letermovir (Prevymis) behandling jf. SmPC er forbundet med bivirkningerne diarré, opkast og svimmelhed, hvis håndtering ansøger antager ikke trækker hospitalsressourcer.

Ansøger antager, på basis af estimat fra én behandlende kliniker, at de betydende bivirkninger ved CMV-reakivering er lungebetændelse, tarmbetændelse, nethindebetændelse, virale infektioner, graft-versus-host-sygdom, afstødning af stamceller og død.

Tabel 5: Ansøgers bivirkningsfrekvens for CMV-reakivering.

Bivirkning	Risiko	Reference
Lungebetændelse grundet CMV-reakivering	3%	Ekspert input
Død grundet lungebetændelse	0,5%	Marty <i>et al.</i> 2018(3)
Tarmbetændelse grundet CMV-reakivering	3%	Ekspert input
Nethindebetændelse	1%	Antagelse
Virale infektioner	2%	Ekspert input
Graft-versus-host sygdom	39%	Marty <i>et al.</i> 2018(3)
Afstødning af stamcelletransplantation	4%	Ekspert input
Død grundet CMV-viræmi, nuværende behandling	15,9%	SmPC
Død grundet CMV-viræmi, letermovir	10,2%	SmPC

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang giver et nogenlunde retvisende billede af hospitalsomkostningerne, dog er størstedelen af estimaterne for ressourcetrækket forbundet med høj usikkerhed, da disse er baseret på antagelser omkring start af behandling, indlæggelsesvarighed og besøgsfrekvens, som oftest kun er baseret på én klinikers estimater. Dog, anerkender Amgros at der ikke foreligger solid evidens for mange af antagelserne. Ansøgers model inkluderer mortalitetsrater grundet CMV-viræmi med reference til letermovir (Prevymis) SmPC(2), disse estimater kan dog ikke genfindes i angivne kilde. Det er ikke acceptabelt at inkludere estimater uden underbyggende kilder, hvorfor Amgros fjerner estimaterne fra analysen. Overordnet har ændringen dog begrænset betydning på det endelige resultat.

Patientomkostninger

Ansøger antager at alle infusioner tager 1 time jf. SmPC'erne, og alle blodprøver 30 minutter. Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulant besøg. Ansøger har kun inkluderet kontrolbesøg og blodprøver som foretages ambulant.

Amgros' vurdering

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 inkluderet følsomhedsanalyser for et scenarie hvor letermovir (Prevymis) behandling initieres dag 0 eller 21 i stedet for dag 9, som anvendes i hovedanalysen. i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Ansøgers følsomhedsanalyse for initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9, virker særdeles relevant, men ansøgers scenarie hvor behandlingen initieres dag 21 virker ikke klinisk sandsynlig, hvorfor kun analysen med dag 0 præsenteres.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Som tidligere har Amgros flere justeringer til ansøgers indsendte model, hvorfor de fremadrettede resultater er baseret på Amgros' justerede model.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros ændringer ift. ansøgers analyse:

- *Behandlingsvarighed af SOC/PET-behandling ændret fra 50 til 36 dage.*
- *Pris på Fosarnet behandling ændret fra 320 kr. til 1.999 kr.*
- *Mortalitet grundet CMV-reaktivering er ekskluderet.*
- *Initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9.*

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med letermovir (Prevymis) sammenlignet med SOC-behandling er på 206.175 kr. Meromkostninger er et vægtet gennemsnit af patienter med og uden CMV-reaktivering.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Table 6: Resultat af Amgros' analyse, gns. omkostninger pr. patient, kr., AIP.

Omkostningselement	Letermovir (Prevymis)	SOC	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	204.686	3.584	181.347
Hospitalsomkostninger	59.250	52.297	5.148
Patientomkostninger	13.445	15.326	-1.881
Totale omkostninger	277.382	71.207	206.175

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Letermovir (Prevymis) er forbundet med betydelige behandlingsomkostninger ift. SOC-behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med letermovir (Prevymis).

3.2.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøgers følsomhedsanalyse for initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9 resulterer i at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med letermovir (Prevymis) sammenlignet med SOC-behandling stiger fra 184.603 kr. til 206.175 kr.

Table 6: Resultat af ansøgers følsomhedsanalyse, gns. omkostninger pr. patient, kr., AIP.

Omkostningselement	Letermovir (Prevymis)	SOC	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	204.686	3.584	201.102
Hospitalsomkostninger	59.250	52.297	6.954
Patientomkostninger	13.445	15.326	-1.881

Totale omkostninger	277.382	71.207	206.175

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger antager at 80 patienter kvalificerer til behandling med letermovir (Prevymis) jf. estimatet fra Medicinrådets protokol(1). Markedsandelen estimeres til 50 % hvis letermovir (Prevymis) anbefales til standardbehandling, og 0 % hvis letermovir (Prevymis) ikke anbefales til standardbehandling.

Tabel 7: ansøgers estimat af antal patienter per år

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Letermovir (Prevymis)	40	Letermovir (Prevymis)	0
SOC	40	SOC	80
Total	80	Total	80

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at de estimerede patientantal er rimelige

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om markedsoptag virker plausibel, men vurderer at markedsoptaget bør belyses med højere markedsoptag, hvorfor Amgros udarbejder analyser for 75 og 100%.

4.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøgers estimater anvender estimaterne for meromkostningsanalysen og ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen.

4.2.1 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder.

Tabel 8: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr.

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Letermovir (Prevymis)	10,6	Letermovir (Prevymis)	0
SOC	2,2	SOC	4,5
Total	12,8	Total	4,5

Sammenlignet med SOC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med letermovir (Prevymis) til at være ca. 8,3 millioner kr. per år.

Tabel 9: Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr.

Budgetkonsekvenser	
Anbefales	12,8
Anbefales ikke	4,5
Total	8,3

4.2.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om initiering af letermovir (Prevymis) dag 0 fremfor dag 9. Ændring af tidspunktet for initiering til dag 0 resulterer i budgetkonsekvenser på 8,3 mio. kr.

Tabel 10: Ansøgers følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyse	Budgetkonsekvens pr. år, mio. kr.
Ansøgers hovedanalyse	7,4
Initiering dag 0	8,3

4.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i markedsoptaget baseret på ansøgers følsomhedsanalyse antagelse omkring behandlingsinitiering dag 0. Ændring af antagelsen omkring markedsoptaget til 75 % og 100 % resulterer i budgetkonsekvenser på hhv. 12,5 og 16,6 mio. kr.

Tabel 11: Amgros' følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser	Budgetkonsekvens pr. år, mio. kr.
Amgros' grundscenario	8,3
75 % markedsandel	12,5
100 % markedsandel	16,6

5 DISKUSSION

Behandling med letermovir (Prevymis) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med SOC-behandling. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for letermovir (Prevymis). Hospitalsomkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

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

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af letermovir til forebyggelse af cytomegalovirus-reakivering hos recipienter af allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation. 2018;1–13. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/8700/protokol-letermovir-cytomegalovirus-10.pdf>
2. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé Prevymis. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1706640. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1706640>
4. EMA - European Medicines Agency. Assessment report. Reproduction [Internet]. 2012;44(December 2011). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf

