
REFIXIA (NONACOG BETA PEGOL)

HÆMOFILI B

AMGROS 13. november 2017

Opsummering

Baggrund

Refixia er et lægemiddel som har godkendt indikation til behandling og profylakse af blødninger hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat). Ca. 22 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Novo Nordisk Scandinavia AB.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementale omkostninger forbundet med behandling med Refixia til to populationer:

- P1: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)
- P2: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %).

For patienter i P1 sammenlignes behandling med Refixia med behandling med henholdsvis Alprolix og Idelvion. For patienter i P2 sammenlignes behandling med Refixia med behandling med Idelvion.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP for Alprolix og Idelvion og ikke reelle aftalepriser.

Inkrementale omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Refixia sammenlignet med de to komparatorer.

Sammenlignet med Alprolix er Refixia forbundet med gennemsnitlige årlige meromkostninger per patient på ca. 321.932 DKK (354.533 DKK ekskl. omkostninger til store operationer). Meromkostningerne forbundet med profylaktisk behandling alene er ca. 313.403 DKK, mens meromkostningerne til on-demand behandling er ca. 8.529 DKK.

Sammenlignet med Idelvion er Refixia forbundet med gennemsnitlige årlige meromkostninger per patient på ca. 327.524 DKK (343.006 DKK ekskl. omkostninger til store operationer). Meromkostningerne forbundet med profylaktisk behandling alene er ca. 333.757 DKK, mens omkostningerne til on-demand behandling reduceres med ca. 6.233 DKK.

Omkostninger forbundet med on-demand-behandling er forbundet med stor usikkerhed.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af Refixia som standardbehandling vil være ca. 2-3 mio. DKK.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Refixia er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med hhv. Alprolix og Idelvion. Meromkostningerne drives primært af lægemiddelomkostningerne til profylaktisk behandling.

INDHOLD

1 Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af Hæmofili B	5
1.3.1 Behandling med Refixia	5
1.3.2 Komparator	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.1 Modelbeskrivelse	7
2.1.2 Analyseperspektiv	7
2.1.3 Omkostninger	7
2.2 Følsomhedsanalyser	15
2.2.1 Antagelser om dosering for profylaksebehandling, ABRs og operationer	15
2.2.2 Antagelser om årlige blødning- og operationsrater	16
3 Resultater	18
3.1 Ansøgers hovedanalyse	18
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	18
3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	20
3.2.1 Antagelser i Amgros' hovedanalyse	20
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	22
3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	23
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	24
4 Budgetkonsekvenser	25
4.1 Ansøgers estimater	25
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	25
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	26
4.2 Amgros' estimater	26
4.2.1 Patientpopulation og markedsandel	26
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	27
5 Diskussion	28
Referencer	29

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novo Nordisk Scandinavia AB
Handelsnavn:	Refixia
Generisk navn:	Nonacog Beta Pegol
Indikation:	Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)
ATC-kode:	B02BD04
Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgro:	18-09-2017
Endelig ansøgning modtaget:	25-10-2017
Endelig rapport:	13-11-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	19 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

1 BAGGRUND

Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat). Novo Nordisk Scandinavia AB (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Refixia og har den 18.09 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Refixia som standardbehandling på danske sygehuse af unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP). Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementale omkostninger forbundet med profylaktisk behandling af hæmofili B for patienter ≥ 12 år i form af de gennemsnitlige inkrementale omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Refixia som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Refixia med hhv. Alprolix og Idelvion.

1.2 Patientpopulation

Hæmofili B skyldes mangel på koagulationsfaktor IX, som er nødvendig for at stoppe blødninger. Sygdommen klassificeres i forskellige sværhedsgrader, efter hvor stor faktoraktivitet patienten har. Ved mild (faktor IX aktivitet $>5-40$ % ift. normal) og moderat (faktor IX aktivitet $1-5$ %) hæmofili B opstår blødninger primært i forbindelse med traumer og kirurgi, hvorfor diagnosetidspunktet varierer. Svær hæmofili B (faktor IX aktivitet <1 %) diagnosticeres typisk hos drenge omkring etårsalderen som følge af spontane led- og muskelblødninger. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger forårsage svære ledforandringer, invaliditet og kronisk smerte (1).

Sygdomsprævalensen er $1/30.000$ drenge, hvoraf ca. 25 % har svær hæmofili B. I 2016 var 102 patienter med hæmofili B registreret på landets to behandlingscentre: 29 patienter var i profylaktisk behandling, mens 73 patienter var i on-demand behandling, hvor medicinen tages ved tegn på opstået blødning (2).

1.3 Behandling af Hæmofili B

1.3.1 Behandling med Refixia

Indikation

Refixia er indiceret til forebyggende og akut behandling af blødning samt til brug i forbindelse med operationer hos patienter med hæmofili B (medfødt faktor IX-mangel) fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat) (3).

Virkningsmekanisme

Refixia er et rekombinant FIX-produkt med forlænget halveringstid. Det aktive stof i Refixia er nonacog beta pegol, som er et rekombinant FIX-molekyle konjugeret kovalent til 40 kDa polyethylenglycol (PEG) (3).

Dosering

Refixia indgives ved intravenøs bolusinjektion. Profylaktisk dosis hos både børn og voksne er 40 IE/kg én gang ugentligt (3).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret Alprolix og Idelvion som komparatorer i sammenligningen med Refixia. De tre lægemidler er komparator i hhv. population 1 og 2 defineret af Medicinrådet.

1. TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)	Alprolix
	Idelvion
P2: Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %)	Idelvion

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af profylaktisk behandling med Refixia for følgende populationer:

- Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP)
- Unge fra 12 år og voksne med hæmofili B, der tidligere er behandlet med et FIX præparat (PTP), som har behov for en høj dalværdi (faktor IX aktivitet >5 %)

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en gennemsnitlig tidsperiode på 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Refixia med behandling med hhv. Alprolix og Idelvion (P1) og Idelvion (P2). Analysen vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser i denne afrapportering er baseret på AIP.

Amgros har gjort ansøger opmærksom på fejl i nogle af de centrale estimater i analysen samt manglende underbygning af centrale forudsætninger. Dette blev efterfølgende tilrettet, og nye analyser er blevet sendt til Amgros. Den seneste analyse danner grundlaget for denne vurdering.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter med hæmofili B fra 12 år og derover (som tidligere er behandlet med FIX præparat).

I modellen modtager patienterne profylaktisk behandling i hele perioden, og modtager i tillæg akut (on-demand) behandling ved små blødninger, større blødninger, samt mindre operationer og større operationer.

Amgros' vurdering

Da overlevelse ikke er et relevant effektmål i sammenligningen af lægemidlerne for denne patientgruppe, jf. Medicinrådets protokol, vurderer Amgros, at modeltilgangen er repræsentativ for det naturlige sygdomsforløb for patienter i profylaktisk behandling.

Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et hospitalsperspektiv. Tidshorisonten i analysen er 12 måneder.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning, om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten for den kliniske merværdi er vurderet baseret på en gennemsnitlig tidshorisont på 12 måneder. Derfor mener Amgros det ligeledes er relevant, at tidshorisonten for den økonomiske analyse er 12 måneder.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

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

Omkostningerne inkluderet i modellen består udelukkende af lægemiddelomkostninger knyttet til profylaktisk behandling samt omkostningerne til at behandle blødninger og operationer med de tre lægemidler. Dvs. at omkostningsanalysen er et estimat af de årlige omkostninger til profylaktisk lægemiddelbehandling samt on-demand lægemiddelbehandling ved blødninger og operationer per patient.

Ansøger antager, at lægemidlet ikke vil medføre en ændring i omkostningerne andre steder i sundhedsvæsenet sammenlignet med de valgte komparatorer. Denne antagelse baseres på, at patienterne selv administrerer indgivelsen af lægemidlet i hjemmet, og alle nødvendige utensilier medfølger i pakningen.

Desuden antages der ikke at være forskel i antal besøg og indlæggelser på hospital samt praktiserende læge mellem de sammenlignede lægemidler i analysen.

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pris	Enhedspris	Kilde
Refixia	2000 IE	DKK 32.394,04	DKK 16,20	Novo Nordisk
Alprolix	2000 IE	DKK 22.500,00	DKK 11,25	Medicinpriser.dk*
Idelvion	2000 IE	DKK 31.826,00	DKK 15,91	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 13. september 2017

Dosering

Dosering profylaktisk behandling

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for profylaktisk behandling, som specificeres i Medicinrådets protokol. Denne er således:

TABEL 3: DOSERING PER KG FOR REFIXIA, ALPROLIX OG IDELVION FOR PROFYLAKTISK BEHANDLING

Behandlingsregime	Dosering
Refixia	40 IU/kg én gang ugentligt
Alprolix	50 IU/kg én gang ugentligt
Idelvion	35 IU/kg én gang ugentligt

Kilde: Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af nonacog beta pegol (Refixia) til behandling af hæmofili B

Ansøger har i analysen anvendt en gennemsnitlig vægt per patient på **70,4 kg**. Dette er baseret på Paradigm 2 studiet for gruppen af patienter i 40 IU/kg profylaktisk behandling med Refixia (4). Ansøger argumenterer desuden for, at denne ligger tæt op af den gennemsnitlige vægt for patienter i de andre studier af profylaktisk behandling (70,2 kg for Alprolix og 69,6 kg for Idelvion) (5) (6). På baggrund af denne vægt er den gennemsnitlige årlige dosis af hhv. Refixia, Alprolix og Idelvion til profylaktisk behandling beregnet i tabel 4 nedenfor.

TABEL 4: GENNEMSNTLIG PROFYLAKTISK DOSIS PER PATIENT PER ÅR, IU

Behandlingsregime	Dosering per år (IU)
Refixia	146.826
Alprolix	183.533
Idelvion	128.473

Amgros' vurdering

Den anvendte ugentlige dosis per kg stemmer overens med doserne for profylaktisk behandling, specificeret i Medicinrådets protokol.

Den anvendte gennemsnitlige vægt per patient i profylaktisk behandling stammer fra Paradigm 2 studiet (4), hvor Refixia testes som profylaktisk behandling. Denne vægt understøttes af, at den gennemsnitlige vægt kun ligger 0,8 kg lavere for patienter i studiet, der undersøger den profylaktiske effekt af behandling med Idelvion (69,6 kg) (5). Studiet ansøger referer til for profylaktisk behandling med Alprolix opgør udelukkende medianvægten (70,2 kg), hvorfor dette ikke kan anvendes som et estimat for den gennemsnitsvægten (6).

Patienternes gennemsnitsvægt er et centralt element i omkostningerne for profylaktisk behandling, og det vil have betydning for resultatet af analysen, hvis den gennemsnitlige vægt per patient i Danmark varierer betydeligt fra det anvendte estimat. Amgros mener, at det vil være relevant at anvende den gennemsnitlige vægt for patienter i profylaktisk behandling i Danmark. Imidlertid har ikke været muligt for hverken ansøger eller Amgros at finde sådanne estimater, hvorfor den valgte tilgang må betragtes som et validt alternativ.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang er acceptabel.

Dosering til behandling af blødninger og operationer

Ansøger har i tillæg til doseringen for profylaktisk behandling inkluderet dosering til on-demand behandling af blødninger og operationer. Dette skyldes, at patienter oplever blødningsepisoder, selvom de er i profylaktisk behandling. Dette understøttes også af de kliniske forsøg for profylaktisk behandling (4) (6) (5). Da blødningsepisoder, opstået spontant eller som følge af en operation, kan være forbundet med omkostninger, er det derfor en relevant parameter at inkludere i omkostningsanalysen.

Ansøger antager ikke, at der er forskel i den årlige blødningsrate (ABR) og det årlige antal af operationer mellem de tre sammenlignede lægemidler i analysen. De antager imidlertid, at der er forskel i dosen, der skal til for at opnå det ønskede niveau for Faktor IX aktivitet mellem de tre lægemidler.

Amgros' vurdering

I Medicinrådets protokol tages der udelukkende stilling til profylaktisk behandling, og ikke on-demand-behandling. Amgros mener dog, at det er relevant at inkludere omkostningerne forbundet med behandlingen af blødningsepisoder for patienter i profylaktisk behandling i analysen, da dette giver et mere retvisende estimat af det reelle omkostningsniveau for hvert lægemiddel.

Der foreligger ikke studier, der påviser, at der er forskel i ABRs eller frekvensen af operationer mellem de tre lægemidler. Amgros vurderer derfor, at det er rimeligt, at antage at frekvensen af on-demand behandlingen er ens for de tre lægemidler.

Amgros accepterer inklusionen af omkostninger til on-demand-behandling.

Dosering for små og store blødninger

For små og store blødninger har ansøger anvendt doseringen fra lægemidlernes SPC'er (3) (7) (8). I de tilfælde, hvor SPC'et har angivet et interval, er den gennemsnitlige dosis udregnet på baggrund af intervallet. Ved små blødningsepisoder antages det, at en enkelt dosis er tilstrækkelig som behandling, mens der for store blødningsepisoder antages at skal bruges to doser. Dosering for små og store blødninger fremgår af tabel 5 og 6.

TABEL 5: ANTAL DOSER PER PATIENT FOR SMÅ/MODERATE BLØDNINGER

Behandlingsregime	Dosering (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	40	70,4	2.816
Alprolix	45	70,4	3.168
Idelvion	45	70,4	3.168

Kilde: SPC'er for Refixia, Alprolix og Idelvion. For Alprolix og Idelvion er gennemsnittet udregnet baseret på intervallet [30-60] (3) (7) (8)

TABEL 6: ANTAL DOSER PER PATIENT FOR STORE BLØDNINGER

Behandlingsregime	Dosering (IU/kg)	Yderligere dosis (IU/kg)	Total (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	80	40	120	70,4	8.448
Alprolix	80	80	160	70,4	11.264
Idelvion	80	80	160	70,4	11.264

Kilde: SPC'er for Refixia, Alprolix og Idelvion. Antaget én yderligere dosis for hvert lægemiddel. For Alprolix og Idelvion er gennemsnittet udregnet baseret på intervallet [60-100] (3) (7) (8)

Dosering for små og store operationer

For små kirurgiske indgreb har ansøger anvendt dosis i SPC'erne for de tre lægemidler, da sådanne typisk kan håndteres med én eller to doser, hvilket også nævnes i de respektive SPC'er. I hovedanalysen antages det, at patienter behandles med én initial dosis samt en efterfølgende vedligeholdelsesdosis efter operationen.

For store operationer har ansøger anvendt doseringen fra de individuelle kirurgiske studier for hvert af de tre lægemidler (9) (10) (11). Dette forklares med, at intervallet og variationen i dosis per patient potentielt kan være meget stor ved store operationer, og det derfor vil være mere retvisende at se, hvilken dosis patienterne reelt skulle bruge i studierne. For at finde en sammenlignelig procedure har ansøger anvendt knæalloplastik, da det er den operation der udføres hyppigst i de tre studier jf. tabel 7.

TABEL 7: ANDEL AF KNÆALLOPLASTIK UD AF ALLE STORE OPERATIONER PER STUDIE

Behandlingsregime	Andel af knæalloplastik af alle store operationer	Studie
Refixia	5 ud af 13	Escobar et al. 2017 (9)
Alprolix	5 ud af 14	Powell et al. 2015 (10)
Idelvion	8 ud af 13	Négrier et al. 2016 (11)

Den gennemsnitlige pre-operative dosis og post-operative dosis (0-14 dage) er udregnet på baggrund af den gennemsnitlige rapporterede påkrævede dosis per patient for at behandle knæalloplastikken. De gennemsnitlige pre- og post-operative doser er herefter anvendt i analysen som et estimat for, hvilken gennemsnitlig dosis der skal anvendes per lægemiddel til at behandle store operationer. Dosering for små og store operationer fremgår af tabel 8 og 9.

TABEL 8: ANTAL DOSER PER PATIENT FOR SMÅ OPERATIONER

Behandlingsregime	Dosering (IU/kg)	Yderligere dosis (IU/kg)	Total (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	40	40	80	70,4	5.632
Alprolix	45	45	90	70,4	6.336
Idelvion	65	65	130	70,4	9.152

Kilde: SPC'er for Refixia, Alprolix og Idelvion. Antaget én yderligere dosis for hvert lægemiddel. For Alprolix og Idelvion er gennemsnittet udregnet baseret på intervallerne hhv. [30-60] og [50-80] (3) (7) (8)

TABEL 9: ANTAL DOSER (0-14 DAGE) PER PATIENT FOR STORE OPERATIONER (KNÆALLOPLASTIK)

Behandlingsregime	Gennemsnitlig pre-operativ dosis (IU/kg)	Gennemsnitlig post-operativ dosis (IU/kg)	Total (IU/kg)	Vægt (kg)	Samlet dosis (IU)
Refixia	81,8	221,7	303,5	70,4	21.368
Alprolix	114,5	571,4	685,9	70,4	48.286
Idelvion	94,3	298,2	392,5	70,4	27.632

Kilde: Escobar et al. 2017 for Refixia (9), Powell et al. 2015 for Alprolix (10), og Négrier et al. 2016 for Idelvion (11). Dosering er baseret på gennemsnittet af alle knæalloplastikker i de respektive studier.

Amgros' vurdering - dosering for små/moderate og store blødninger samt små operationer

Der foreligger ikke studier, der sammenligner den nødvendige gennemsnitlige dosis for alle tre lægemidler til at behandle små/moderate og store blødninger samt små operationer. Studiet for Refixia er det eneste studie, der rapporterer den gennemsnitlige dosis, hvor studiet for Alprolix rapporterer mediandosis, mens studiet for Idelvion slet ikke rapporterer dosis for disse tre typer events (4) (5) (6). Den gennemsnitlige dosis anvendt til at behandle små/moderate blødninger for patienter i 40 IU/kg profylaktisk med Refixia i Paradigm 2 studiet var 46,2 IU/kg. Den anvendte dosis for Refixia i hovedanalysen på 40 IU/kg kan dermed potentielt underestimere den reelle nødvendige dosis, men da den gennemsnitlige dosis til at behandle små/moderate blødninger for patienter i profylaktisk behandling ikke fremgår i studierne for Alprolix og Idelvion, er det ikke muligt at vide om samme tendens gør sig gældende for disse to lægemidler. Amgros vurderer derfor, at det er rimeligt at anvende doserne, som nævnes i lægemidlernes SPC'er som et alternativ til den reelle anvendte dosis i studierne.

Antallet af nødvendige doser for store blødninger og små operationer er også forbundet med en del usikkerhed, da SPC'erne ikke specificerer antallet af doser, men derimod anbefaler yderligere doser efter behov. Det er dog ikke muligt at estimere det præcise antal doser for lægemidlerne jf. ovenstående afsnit, hvorfor Amgros vurderer det er acceptabelt at anvende SPC'et og antage at antallet af doser er ens mellem de 3 lægemidler.

Der er dog usikkerhed forbundet med doseringen for Alprolix og Idelvion, hvor SPC'et redegør for et interval frem for en nøjagtig dosis. Amgros vurderer, at det er rimeligt at anvende gennemsnittet af intervallet, som udgangspunkt i hovedanalysen. Da dette er en væsentlig faktor i det samlede resultat bliver ændringer i disse estimater præsenteret i en følsomhedsanalyse.

Amgros mener dog, at den metodiske tilgang til at udregne sammenlignelig dosis ikke er korrekt. I SPC'et for Refixia fremgår den anbefalede dosis IU/kg for Refixia til on-demand-behandling, og ansøger har anvendt de anbefalede doser for hhv. små/moderate og store blødninger samt små operationer. For Alprolix og Idelvion fremgår imidlertid kun Faktor IX-niveauet (%) (IU/dL), som kræves ved disse hændelser. I de respektive SPC'er for Alprolix og Idelvion fremgår det, hvorledes man udregner den dosis der skal indgives for at opnå det krævede Faktor IX-niveau. For begge lægemidler er udregningen således (7) (8):

Påkrævet dosis (IU/kg) = ønsket faktor IX stigning (IU/dl) x {den reciproke værdi af den observerede recovery (IU/kg per IU/dl)}

For Alprolix baseres udregningen på, at 1 IU/kg forventes i gennemsnit at øge niveauet af faktor IX med 1 IU/dl (1 % af normalen) for patienter 12 år og derover. Dette betyder, at der for Alprolix er en 1:1 sammenhæng mellem dosen IU/kg og stigningen i faktor IX (IU/dl). Dermed betyder det ikke noget for de estimer, som ansøger har anvendt. Ansøger har dog for Alprolix anvendt intervallet 30-60 IU/dL for små/moderate blødninger. Dette bør jf. SPC'et hedde 20-60 IU/dL (7).

For Idelvion baseres udregningen på, at 1 IU/kg forventes i gennemsnit at øge niveauet af faktor IX med 1,3 IU/dl (1,3 % af normalen) for patienter 12 år og derover. Dette betyder, at dosen for Idelvion udregnes ved at multiplicere den ønskede faktor IX stigning (IU/dl) med 0,77 (den reciproke værdi af 1,3 %). Dermed er estimerne for den påkrævede dosis for Idelvion til små/moderate og store blødninger samt små operationer overestimerede i ansøgers hovedanalyse (8).

Amgros accepterer den valgte tilgang, men har justeret de anvendte estimer for dosering.

Amgros' vurdering – dosering for store operationer

Da variationen i doser for store operationer potentielt kan være meget stor, mener Amgros det er relevant, at anvende faktiske doser fra de kliniske studier som et estimat for den forventede dosis ved sådan en hændelse i en dansk kontekst. Amgros mener dog ikke, at doserne fra studierne er direkte sammenlignelige, og er betænkelige ved den valgte tilgang. Ansøger har ikke udført en relevant indirekte analyse mellem de tre lægemidler, korigeret for kovariater ved baseline og confounders. De tre studier varierer i deres inklusionskriterier både i forhold til patientalder og tidligere behandling med FIX-produkter. Desuden varierer studierne protokoller i forhold til doserne. Studiet for Refixia specificerer f.eks., at alle patienter modtager én dosis på 80 IU/kg præ-operativt med post-operative faste doser på 40 IU/kg, mens de andre studiers protokoller ikke er så stringente i deres dosering præ-operativt, men blot foreskriver doseringsintervaller. For Idelvion var den målsatte FIX-aktivitet præ-operativt 80-100 IU/dl, hvilket ligger i den høje ende af intervallet på 60-100 IU/dl i SPC'et. Dosering post-operativt er ligeledes ikke så stringent i protokollerne for Alprolix og Idelvion, hvor protokollerne i langt højere grad tillader at doseringen foretages på linje med lokale standarder.

Amgros mener derfor det er svært at konkludere ud fra studierne om forskellen i doser kan tilskrives lægemidlernes effektivitet eller i derimod forskellen covariater ved baseline og confounders. Det kunne potentielt tyde på, at forskellen i protokollerne har betydning for den anvendte dosis i studierne, da den præ-operative dosis for Refixia var meget tæt på den foreskrevne faste dosis i protokollen (81,8 IU/kg vs. 80 IU/kg). 80 IU/kg er den samme faste dosis, som anbefales i SPC'et for Refixia. I de to andre studier med de mindre stringente protokoller var forskellen mellem den gennemsnitlige præ-operative dosis i studiet og dosen, som foreskrives i SPC'et noget større. For Alprolix var dosen 114,5 IU/kg, hvilket er ca. 30 % højere end gennemsnittet af intervallet som SPC'et foreskriver og ca. 15 % højere end den maksimale dosis som SPC'et foreskriver. For Idelvion var dosen 94,3 IU/dl, hvilket er ca. 50 % højere end gennemsnittet af intervallet, som SPC'et foreskriver, og ca. 20 % højere end den maksimale dosis som SPC'et foreskriver.

Amgros anerkender, at det er væsentligt at inkludere omkostningerne til on-demand-behandling af store operationer. Imidlertid vurderes den valgte tilgang meget begrænset til at estimere forskelle i ressourceforbrug mellem de tre lægemidler. Amgros præsenterer derfor de samlede omkostninger med og uden omkostningerne til store operationer.

Årlig incidens af blødninger og operationer

ABRs små/moderate og store blødninger

Ansøger har for små/moderate og store blødninger anvendt ABRs fra Alprolix-studiet, da det er det eneste af de tre studier, der inddeler ABR særskilt for spontane blødninger, henholdsvis traumatiske blødninger og blødninger i led (5). Ansøger antager, at traumatiske blødninger dækker over små/moderate blødninger og blødninger i led dækker over store blødninger. ABR for Alprolix-studiet fremgår af tabel 8.

TABEL 8: ÅRLIGE BLØDNINGSRATER PER PATIENT FRA DE KLINISKE STUDIER FOR REFIXIA, ALPROLIX OG IDELVION

	Refixia	Alprolix	Idelvion	Gennemsnit
ABRs Total (minor)		2		2
ABRs Joints (major)		1		1

Kilde: Collins et al. 2014 for Refixia (4), Powell et al. 2013 for Alprolix (5), og Santagostino et al. 2016 for Idelvion (6).

Årlige rater for små og store operationer

Til estimering af årlige rater for små og store operationer har ansøger anvendt fase III-studierne for hhv. Refixia, Alprolix og Idelvion (4) (5) (6) (9) (10) (11). Fælles for de kirurgiske studier er, at de inkluderede patienter i forvejen var inkluderet i de respektive fase IIIa-programmer, og i tilfælde hvor en patient havde behov for en operation, ville patienten automatisk blive inkluderet i det specifikke kirurgiske forsøg. Derudfra har ansøger estimeret andelen af patienter, som havde behov for en operation ud af den totale population inkluderet i de respektive fase IIIa studier. På den baggrund er den årlige rate for både små og store operationer estimeret (tabel 9 og tabel 10).

TABEL 9: SMÅ OPERATIONER RAPPORTERET I DE PERIOPERATIVE KIRURGISKE STUDIER

Behandlingsregime	Patienter inkluderet i fase IIIa studie/PPX studiet*	Patienter der gennemgår operation	Gennemsnitlige årlige hændelser per patient i de pivotale studier	Kilde
Refixia	74	#N/A	0,10	Collins et al. 2014 (4), Escobar et al. 2017 (9)
Alprolix	123	15		Powell et al. 2015 (10)
Idelvion	63	5		Santagostino et al. 2016 (6)

#N/A: Ikke tilgængelig/målt, * For Alprolix blev hele studieprogrammet på 123 patienter anvendt, som nævnt i Powell et al. 2015 (10), hvorimod for Refixia og Idelvion var antallet af deltagere baseret på antallet af patienter inkluderet i de pivotale PPx studier (9) (11).

TABEL 10: STORE OPERATIONER RAPPORTERET I DE PERIOPERATIVE KIRURGISKE STUDIER

Behandlingsregime	Patienter inkluderet i fase IIIa studie/PPX studiet*	Patienter der gennemgår operation	Gennemsnitlige årlige hændelser per patient i de pivotale studier	Kilde
Refixia	74	13	0,18	Collins et al. 2014 (4), Escobar et al. 2017 (9)
Alprolix	123	14		Powell et al. 2015 (10)
Idelvion	63	13		Santagostino et al. 2016 (6)

* For Alprolix blev hele studieprogrammet på 123 patienter anvendt, som nævnt i Powell et al. 2015 (10), hvorimod for Refixia og Idelvion var antallet af deltagere baseret på antallet af patienter inkluderet i de pivotale PPx studier (9) (11).

Amgros' vurdering – årlig incidens af blødninger og operationer

I mangel på anden data vurderer Amgros, at valget om at anvende Alprolix-studiet som udgangspunkt for estimerede blødningsrater for de tre lægemidler er rimeligt. Der er naturligvis usikkerhed forbundet med denne tilgang, da frekvensen af blødninger potentielt kan variere mellem studierne, og den samlede frekvens kunne potentielt være højere eller lavere. Da samme frekvens er valgt for de tre lægemidler vurderer Amgros dog, at tilgangen er acceptabel.

Patienterne i de tre perioperative kirurgiske studier modtager i forvejen profylaktisk behandling med langtidsvirkende FIX-produkter. Dermed er det rimeligt at antage, at frekvensen af operationerne er nogenlunde repræsentative for det forventede antal af operationer for patienter i profylaktisk behandling i en dansk kontekst.

Valget om at antage den samme frekvens af operationer for alle tre lægemidler vurderes ligeledes som acceptabel, da denne tilgang reducerer sandsynligheden for, at kovariater ved baseline i de respektive fase III-forsøg påvirker det samlede antal operationer. Ansøger har dog ikke vægtet antallet af operationer med antallet af patienter i de respektive studier, hvilket potentielt kunne have betydning, når et af studierne inkluderer væsentligt flere patienter end de andre to. Dette har imidlertid lille betydning for det samlede resultat af omkostningsanalysen.

Amgros accepterer den valgte tilgang, men tilretter frekvenserne, således at de er vægtede.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet diverse følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale forudsætninger. Da usikkerheden i analysen primært omhandler doseringen samt frekvensen af events, så har ansøger ind-delt analyserne i ændring hhv. i dosering og årlige blødnings-og operationsrater.

2.2.1 Antagelser om dosering for profylaksebehandling, ABRs og operationer

Profylakse: Disse følsomhedsanalyser belyser betydningen af ændringer i de doser, som Medicinrådet definerede i protokollen for profylaktisk behandling.

TABEL 11: FØLSOMHED FOR ÆNDRING I PROFYLAKTISK DOSIS FOR ALPROLIX OG IDELVION

Analyse	Ændring - beskrivelse	Ændring - værdi
1	Gennemsnitlig dosis for Idelvion anvendt baseret på SPC'et	Idelvion: 42,4 IU/kg
2	Median dosis fra Idelvion-studiet for studiearmen i profylaktisk behandling én gang ugentlig anvendt (	Idelvion: 40,3 IU/kg
3	Gennemsnitlig dosis for Alprolix og Idelvion inklusiv 10-14-dags intervaller fra fase III-studierne	Alprolix: 60,0 IU/kg Idelvion: 39,4 IU/kg
4	Ugentlig gennemsnitlig dosis for Alprolix og Idelvion fra RADS 10-dags-vurdering	Alprolix: 70,0 IU/kg Idelvion: 52,5 IU/kg
5	Øvre grænse for anbefalet dosis af Idelvion én gang ugentligt fra SPC'et	Idelvion: 50,0 IU/kg

Blødninger og operationer: Disse følsomhedsanalyser belyser betydningen af ændringer i estimerne anvendt i hovedanalysen for dosering ved blødninger og operationer.

TABEL 12: FØLSOMHED FOR ÆNDRING I DOSIS FOR ABR OG OPERATIONER

Analyse	Ændring - beskrivelse	Ændring - værdi
6	ABRs og små operationer: Laveste dosis fra SPC'erne anvendt	Alprolix: 30 IU/kg for små blødninger, 60 IU/kg for store blødninger & 30 IU/kg for små operationer Idelvion: 30 IU/kg for små blødninger, 60 IU/kg for store blødninger & 50 IU/kg for små operationer
7	ABRs og små operationer: Højeste dosis fra SPC'erne anvendt	Alprolix: 60 IU/kg for små blødninger, 100 IU/kg for store blødninger & 60 IU/kg for små operationer Idelvion: 60 IU/kg for små blødninger, 100 IU/kg for store blødninger & 80 IU/kg for små operationer
8	Øget dosis til store operationer	Dosis øget for alle lægemidler med 50 %
9	Reduceret dosis til store operationer	Dosis reduceret for alle lægemidler med 50 %
10	Øget dosis til alle blødninger og operationer	Dosis øget for alle lægemidler med 50 %
11	Reduceret dosis til alle blødninger og operationer	Dosis reduceret for alle lægemidler med 50 %

2.2.2 Antagelser om årlige blødning- og operationsrater

Ansøger har undersøgt betydningen af ændring i estimaterne for årlige blødningsrater og operationer.

TABEL 13: FØLSOMHED FOR ÆNDRING I BLØDNINGSRATER OG OPERATIONSRATER

Analyse	Ændring - beskrivelse	Ændring - værdi
12	Kun anvende ABRs fra hæmofili B-patienter med svær hæmofili	Ikke oplyst
13	1. og 3. kvartil for patienter med svær hæmofili	Ikke oplyst
14	ABRs fra et Europæisk real world evidence studie (12)	Ikke oplyst
15	Anvende årlige store blødninger fra et dansk/ hollandsk studie i hæmofili A og B patienter på profylaktisk behandling (13)	Ikke oplyst
16	Øget frekvens af ABR i forhold til hovedanalysen	Frekvens øget med 50 %
17	Reduceret frekvens af ABR i forhold til hovedanalysen	Frekvens reduceret med 50 %
18	Øget frekvens af operationer i forhold til hovedanalysen	Frekvens øget med 50 %
19	Reduceret frekvens af operationer i forhold til hovedanalysen	Frekvens reduceret med 50 %

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Dosering for profylakse: Ansøger argumenterer for, at der er usikkerhed forbundet med doseringen af den profylaktiske behandling for Alprolix og Idelvion, fordi deres SPC'er angiver et interval frem for en eksakt dosis. Amgros mener dog ikke, at det er et validt argument i denne analyse, da Medicinrådet har defineret, at det er de valgte doser i protokollen, der udgør sammenligningsgrundlaget for vurderingen af den kliniske merværdi. Fagudvalget specificerer specifikt, at udgangspunktet for sammenligningen mellem de tre lægemidler er den lavest anbefalede ugentlige dosis i SPC'et. Det samme gælder frekvensen af doseringen af Alprolix og Idelvion, hvor det specificeres, at det udelukkende er data fra den ugentlige dosering, som indgår i Medicinrådets vurdering. Derfor vil ændringer i doseringen for profylaktisk behandling ikke være relevante til at belyse usikkerheden af resultatet.

Følsomhedsanalyse nr. 2 anvender desuden mediansdosis for Idelvion, hvilket ikke kan anvendes som et estimat for gennemsnitsomkostninger.

Amgros mener derfor ikke det er relevant at inkludere ændringer i doseringen for profylaktisk behandling i følsomhedsanalyse.

Dosering for blødninger og operationer: Amgros mener, at det er relevant at undersøge følsomheden af de valgte estimater for doseringen til blødninger og operationer, da estimaterne er belagt med stor usikkerhed. De valgte analyser er relevante, om end en reducere/øgning på 50 % må betragtes som relativt betydelige ændringer i doseringen.

Årlige blødnings- og operationsrater: Amgros mener det er relevant at undersøge følsomheden af de valgte estimater for blødnings- og operationsrater. Ansøger har imidlertid udelukkende præsenteret resultatet af analyserne 12-15, og hverken præsenteret udregningerne bag analyserne eller den valgte ændring i estimaterne. Amgros har efterspurgt disse estimater, men har ikke modtaget dem. Derfor er det ikke muligt for Amgros at vurdere, hvorvidt resultaterne er korrekte.

Amgros accepterer følsomhedsanalyserne for dosering af blødninger og operationer (6-11), men korrigerer det estimerede dosisinterval for Alprolix og Idelvion jf. tidligere afsnit "Amgros' vurdering - dosering for små/moderate og store blødninger samt små operationer". Amgros accepterer desuden følsomhedsanalyse nr. 16-19. Det er udelukkende resultaterne af disse analyser, som vil blive præsenteret i denne rapport.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario

- Tidshorizonten er 12 måneder.
- Det antages at ugentlig profylaktisk dosis er 40 UI/kg for Refixia, 50 UI/kg for Alprolix og 35 UI/kg for Idelvion.
- Det antages at den gennemsnitlige patientvægt er 70,4 kg.
- Doser for små/moderate blødninger, store blødninger samt små operationer er lig de gennemsnitlige anbefalede doser i SPC'erne.
- Dosis for store operationer er estimeret ud fra 3 særskilte kirurgiske studier.
- Frekvensen af årlige blødninger og operationer antages at være ens mellem de tre lægemidler.
- Forskellen i omkostningerne mellem de tre behandlingsarme er udelukkende lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling og on-demand behandling ved blødninger og operationer.

Ansøgers hovedanalyse resulterer i meromkostninger per patient per år på 311.784 DKK for Refixia sammenlignet med Alprolix og 255.549 DKK for Refixia sammenlignet med Idelvion for profylaktisk behandling samt on-demand af blødninger og operationer.

Resultaterne fra Ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analysen er AIP.

TABEL 14: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Refixia	Alprolix	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.064.744	313.403
Små/moderate blødninger	91.222	63.360	19.942
Store blødninger	150.516	139.392	11.124
Små operationer	9.182	7.665	2.007
Store operationer	60.910	89.840	-34.692
Total inkl. store operationer	2.689.977	2.378.193	311.784

TABEL 15: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Refixia	Idelvion	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.044.390	333.757
Små/moderate blødninger	91.222	100.825	-9.603
Store blødninger	150.516	197.168	-46.653
Små operationer	9.182	14.659	-5.477
Store operationer	60.910	77.386	-16.475
Total	2.689.977	2.434.428	255.549

3.1.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

I det følgende præsenteres resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser. Resultaterne præsenteres udelukkende for de analyser, som Amgros har vurderet relevante jf. "Amgros' vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser".

TABEL 16: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, REFIXIA VS. ALPROLIX

Følsomhedsanalyser			+/- Omkostninger
Ansøgers grundscenario – Refixia vs. Alprolix			311.784
Dosisjustering	Blødninger og små operationer	Laveste dosis fra SPC'erne	395.121
	Blødninger og små operationer	Højeste dosis fra SPC'erne	221.575
	Store operationer	Dosis +50 %	288.635
	Store operationer	Dosis -50 %	328.062
	Alle blødninger og operationer	Dosis +50 %	315.794
	Alle blødninger og operationer	Dosis -50 %	300.902
Årlige rater	ABR	+50 %	334.623
	ABR	-50 %	282.074
	Operationer	+50 %	289.520
	Operationer	-50 %	327.176

TABEL 17: ANSØGERS FØLSOMHEDSANALYSER, REFIXIA VS. IDELVION

Følsomhedsanalyser			+/- Omkostninger
Ansøgers grundscenario – Refixia vs. Idelvion			311.784
Dosisjustering	Blødninger og små operationer	Laveste dosis fra SPC'erne	327.178
	Blødninger og små operationer	Højeste dosis fra SPC'erne	81.700
	Store operationer	Dosis +50 %	190.959
	Store operationer	Dosis -50 %	217.919
	Alle blødninger og operationer	Dosis +50 %	151.789
	Alle blødninger og operationer	Dosis -50 %	257.089
Årlige rater	ABR	+50 %	167.378
	ABR	-50 %	241.501
	Operationer	+50 %	188.851
	Operationer	-50 %	220.027

3.2 Amgro's hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgro's hovedanalyse

Amgro har udarbejdet en analyse med udgangspunkt i den indsendte model, men har ændret følgende forudsætninger:

- Dosis for Alprolix for små/moderate blødninger er ændret til intervallet 20-60 IU/dL i stedet for 30-60 IU/dL.
- Dosis for Idelvion er korigeret så det stemmer overens med SPC'et jf. "Amgro's vurdering - dosering for små/moderate og store blødninger samt små operationer".
- Frekvenser fra operationer er korigeret til vægtede frekvenser på tværs af studierne.

Amgro's analyse resulterer i meromkostninger per patient per år på 321.932 DKK for Refixia sammenlignet med Alprolix og 327.524 DKK for Refixia sammenlignet med Idelvion for profylaktisk behandling samt on-demand af blødninger og operationer. Hvis omkostninger til store operationer udelades, er Refixia forbundet med meromkostninger på 354.533 DKK sammenlignet med Alprolix og 343.006 DKK sammenlignet med Idelvion.

Overordnet er meromkostningerne for Refixia sammenlignet med de to komparatorer drevet af den profylaktiske behandling, og inklusionen af omkostningerne ved on-demand-behandling ændrer ikke betydeligt ved det samlede resultat.

For store operationer ser Refixia dog ud til at være forbundet med relativt store besparelser i forhold til både Alprolix og Idelvion. Estimerne for store operationer er, som tidligere nævnt, forbundet med stor usikkerhed, hvorfor resultaterne også præsenteres med og uden disse estimer. Samtidig virker det ikke plausibelt, at Refixia er forbundet med meromkostninger sammenlignet med Alprolix for alle hændelser på nær for store operationer. Derfor bør omkostningsestimerne for især store operationer tolkes med forsigtighed.

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

TABEL 18: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

	Refixia	Alprolix	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.064.744	313.403
Små/moderate blødninger	91.222	63.360	27.862
Store blødninger	150.516	139.392	11.124
Små operationer	9.809	7.665	2.144
Store operationer	57.239	89.840	-32.601
Total ekskl. store operationer	2.629.693	2.275.161	354.533
Total inkl. store operationer	2.686.932	2.365.000	321.932

TABEL 19: RESULTAT AF AMGROS' HOVEDANALYSE, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT PER ÅR, DKK

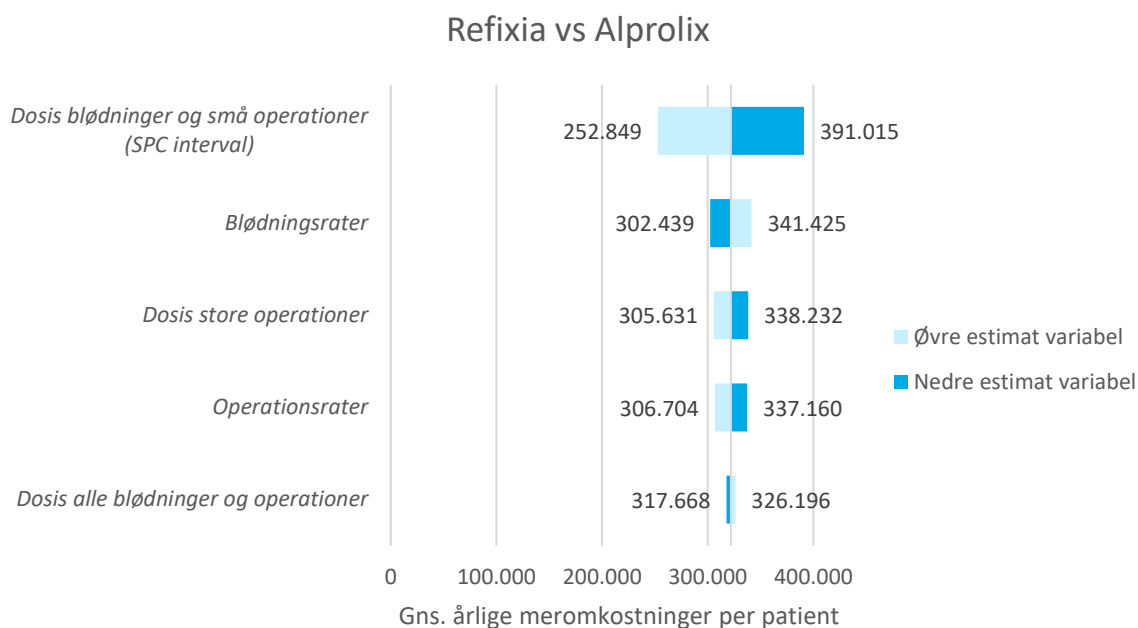
	Refixia	Idelvion	Inkrementel omkostning
Profylaktisk behandling	2.378.147	2.044.390	333.757
Små/moderate blødninger	91.222	78.419	12.802
Store blødninger	150.516	151.820	-1.304
Små operationer	9.809	12.058	-2.249
Store operationer	57.239	72.721	-15.482
Total ekskl. store operationer	2.629.693	2.286.687	343.006
Total inkl. store operationer	2.686.932	2.359.408	327.524

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

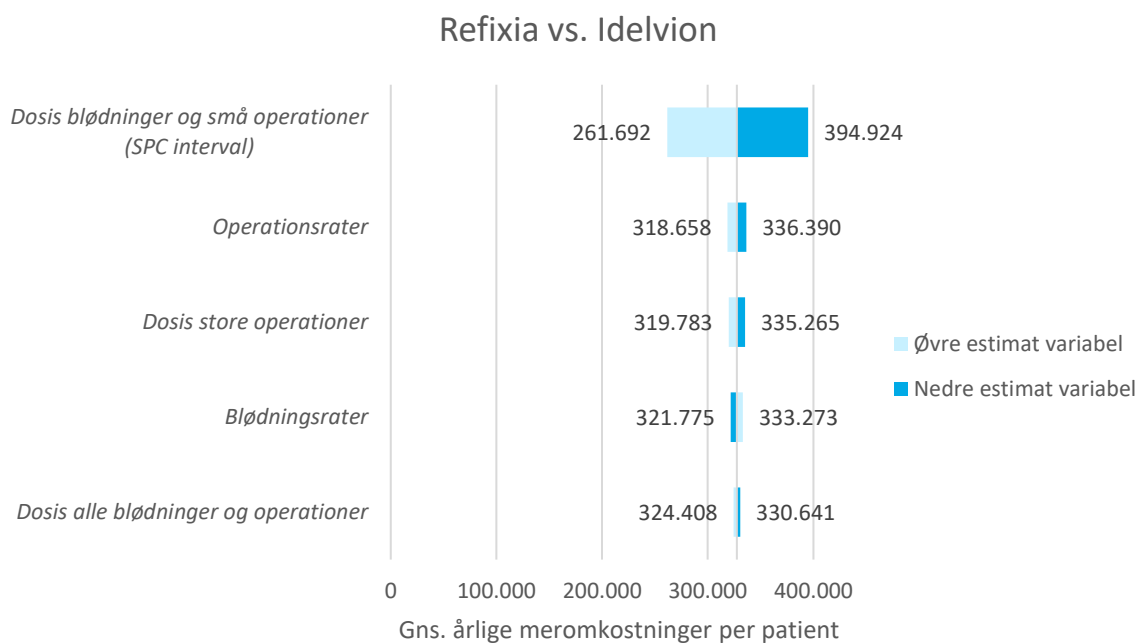
Amgros har anvendt Ansøgers følsomhedsanalyser, men korrigeret estimerne jf. afsnit 3.2.1.

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende. Amgros præsenterer resultaterne af følsomhedsanalyserne i et tornado-diagram, hvor følsomhedsanalyserne er rangeret efter hvilke parametre der påvirker resultatet i højest grad.

FIGUR 1: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER FOR REFIXIA SAMMENLIGNET MED ALPROLIX



FIGUR 2: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER FOR REFIXIA SAMMENLIGNET MED IDELVION



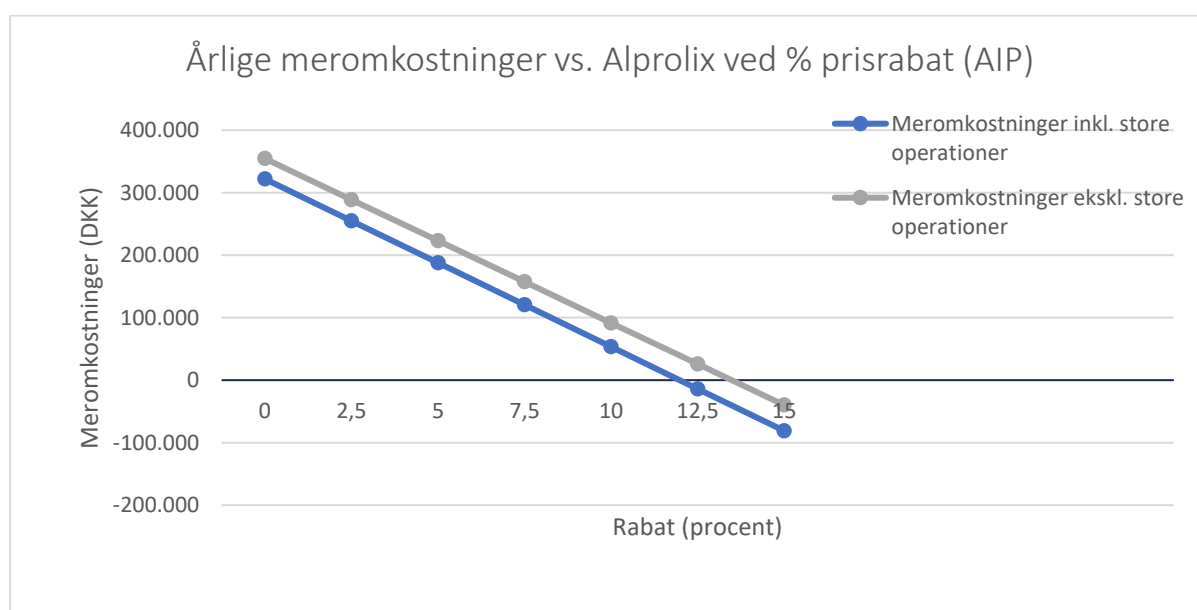
Som det ses af ovenstående følsomhedsanalyser er det ændringen til hhv. den øvre og nedre grænse for doseringen nævnt i SPC'erne for blødninger og små operationer, der har størst betydning for resultatet. Ved brug af den øvre grænse af doseringen for Alprolix og Idelvion er meromkostningerne for Refixia per patient per år hhv. 252.859 DKK og 261.692 DKK. Ved brug af den nedre grænse af doseringen for Alprolix og Idelvion er meromkostningerne for Refixia per patient per år hhv. 391.015 DKK og 394.924 DKK. Dette illustrerer, at de estimerede meromkostninger for Refixia i hovedanalysen potentielt kan reduceres eller forøges sammenlignet med Alprolix og Idelvion alt afhængig af hvilken dosis fra SPC'et man vælger at anvende til on-demand behandling af blødninger og små operationer.

Følsomhedsanalyserne illustrerer samtidig, at resultatet ikke er særligt sensitivt over for ændringer i variableerne for on-demand behandling. Selv ved den højest godkendte dosis i SPC'erne for Alprolix og Idelvion er Refixia stadig forbundet med meromkostninger per patient per år på over 250.000 DKK sammenlignet med hhv. Alprolix og Idelvion.

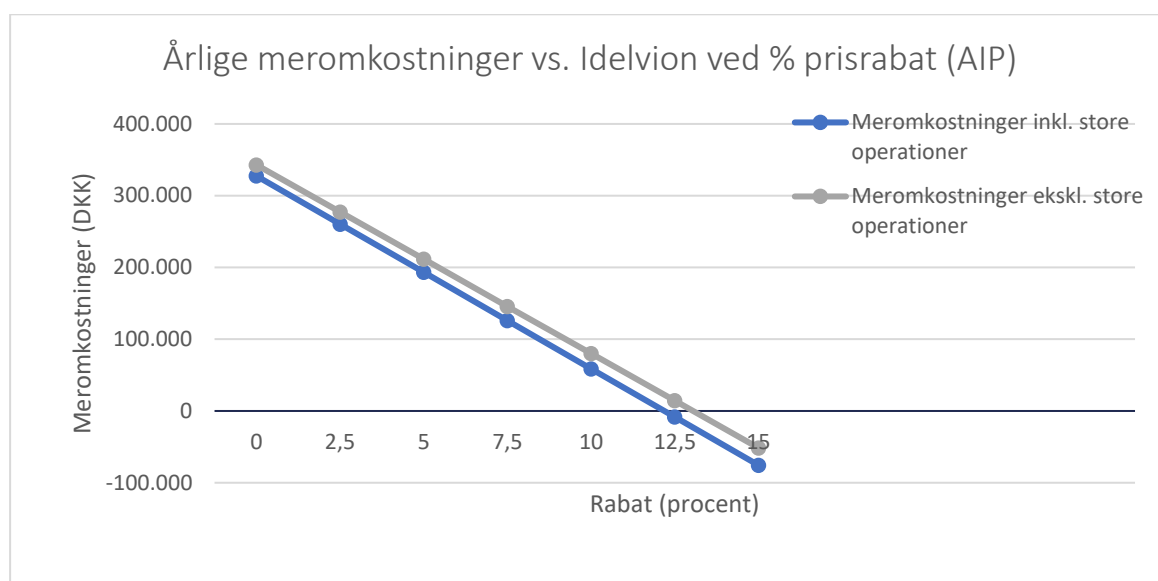
3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

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

FIGUR 3: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



FIGUR 4: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT (AIP)



3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Medicinerådet har defineret den sammenlignede dosis for profylaktisk behandling med de tre sammenlignede lægemidler. Usikkerheden af meromkostningerne for behandling med Refixia knytter sig derfor primært til doseringen for on-demand behandling. Estimerne er forbundet med meget stor usikkerhed. Følsomhedsanalyserne illustrerede dog, at variation i estimerne havde mindre betydning for det samlede resultat.

Da alle tre lægemidlerne er doseret efter patienternes vægt er der også usikkerhed forbundet med denne parameter jf. tidligere afsnit. En reduktion/øgning på 5 kg i patientvægten reducerer/øger meromkostningerne med ca. 25.000 kr. per år for Refixia sammenlignet med de to komparatorer. Det virker ikke plausibelt at gennemsnitsvægten i Danmark er uden for dette interval, hvorfor en ændring i denne parameter har mindre lille betydning for resultatet.

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne under antagelsen, at det samlede antal patienter til profylaktisk behandling (PTP) er 22 patienter. De 22 patienter antages at modtage behandling med enten Benefix (nonacog alfa) (PTP/PUP), Alprolix eller Idelvion. Ansøger har estimeret antallet af patienter ud fra RADS baggrundsnotat for behandling af hæmofili fra 2016 (version 1.2). Baggrundsnotatet estimerer, at der er 29 hæmofili B-patienter i profylaktisk behandling i Danmark. Ansøger antager, at 7 af patienterne er <12 år. Fordelingen af patienter er estimeret på baggrund af salgstal fra Global IMS. Af disse tal fremgår en markedsandel juli 2017 på 85,6 % for Benefix, 12,1 % for Idelvion og 2,3 % for Alprolix. Benefix havde til og med august 2016 100 % markedsandel, og Idelvion og Alprolix har altså sammenlagt vundet en markedsandel på 14,4 % (salgstal) fra september 2016 til juli 2017.

Ansøger antager, baseret på ovenstående estimater, at 100 % af de 22 patienter vil modtage langtidsvirkende FIX-lægemidler år 1 i analysen. Ved en anbefaling som standardbehandling antages det, at 10 patienter vil modtage Refixia år 1. Uden anbefaling antages det, at 0 patienter vil modtage Refixia, og de 22 patienter fordeles mellem Alprolix og Idelvion. Ansøgers estimater præsenteres i tabel 20.

TABEL 20: ANTAL PATIENTER ÅR 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
	År 1		År 1
Refixia	10	Refixia	0
Alprolix	4	Alprolix	5
Idelvion	8	Idelvion	17
Total	22	Total	22

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Valget om at tage udgangspunkt patientantallet estimeret af RADS er acceptabel, da dette estimat også bliver anvendt i protokollen. Amgros har desuden analyseret egne salgstal og salgstal fra DLI for Benefix seneste 12 måneder op til konkurrence fra Idelvion, og denne omsætning stemmer overens med ca. 29 patienter med antagelse af en ugentlig dose på 80 IU/kg og en gennemsnitlig patientvægt på 70,4 kg. Antagelsen om, at 7 af patienterne er <12 år virker plausibel. Dermed virker det rimeligt at antage, at 22 patienter er i profylaktisk behandling.

De 29 (22) patienter som er estimeret af RADS dækker over alle hæmofili-B-patienter i profylaktisk behandling, hvilket vil sige både PUP og PTP. Amgros mener som udgangspunkt ikke det virker plausibelt, at alle disse patienter er skiftet til PTP år 1. Amgros har analyseret egne salgstal for hhv. Idelvion og Alprolix siden de er blevet introduceret på det danske marked. Benefix har udgjort ca. 70 % af omsætningen af de tre lægemidler i perioden juni-september, men Alprolix og Idelvion har udgjort de sidste 30 %. Det virker dermed ikke plausibelt, at 100 % af patienterne (22 ud af 29) er skiftet til Alprolix og Idelvion ved starten af år 1 i analysen (midt december 2017).

Nuværende lægemiddelrekommandation på området foreskriver, at Alprolix skal anvendes til minimum 75 % af PTP populationen. Derfor vurderer Amgros ikke det er realistisk, at antage at 17 ud af de 22 patienter (77 %) vil modtage Idelvion, hvis Refixia ikke anbefales som standardbehandling.

For at adresserede ovenstående usikkerhed præsenterer Amgros budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater over tid for lægemiddelfordelingen blandt de 22 patienter.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet direkte lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling samt on-demand-behandling i budgetkonsekvensanalysen.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP (ekskl. moms).

TABEL 21: ANSØGERS BUDGETKONSEKVENSER MED ANBEFALING OG UDEN ANBEFALING (AIP)

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
	År 1		År 1
Refixia	26.899.772	Refixia	0
Alprolix	9.512.773	Alprolix	11.890.967
Idelvion	19.475.427	Idelvion	41.385.283
Total	55.887.972	Total	53.276.250

TABEL 22: ANSØGERS TOTALE BUDGETKONSEKVENSVED REFIXIA SOM STANDARDBEHANDLING (AIP)

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	55.887.972
Anbefales ikke	53.276.250
Total	2.611.723

4.2 Amgros' estimater

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Budgetkonsekvenser for Benefix er inkluderet, da den er en del af det nuværende lægemiddelmix. Der antages en ugentlig dosis per patient på 5632 IU. Det antages at de årlige omkostninger til on-demand er lig gennemsnittet af de tre andre lægemidlers omkostninger til on-demand (308.000 DKK per år).
- Grundet den store usikkerhed omkring optagsrater for Refixia, Alprolix og Idelvion i forhold til Benefix har Amgros ekstrapoleret tidshorisonten ud til 3 år, med stigende optagsrate per år for de tre lægemidler (Refixia, Alprolix og Idelvion). Dette tydeliggør budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater op til 100 % optag ved en anbefaling som standardbehandling.
- Estimerterne for omkostningerne er korrigeret jf. omkostningsanalysen.
- Ud over patienterne der får behandling med Benefix og Refixia, antages det at ca. 75 % af de resterende patienter får behandling med Alprolix, så det ligner lægemiddelrekommandationen i højere grad

4.2.1 Patientpopulation og markedsandel

Amgros' estimerede patientantal fordelt over de fire lægemidler præsenteres herunder.

TABEL 23: AMGROS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER ÅR 1, 2 OG 3

Anbefales som standardbehandling				Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Refixia	6	8	10	Refixia	0	0	0
Alprolix	4	6	8	Alprolix	8	12	16
Idelvion	2	3	4	Idelvion	4	5	6
Benefix	10	5	0	Benefix	10	5	0
Total	22	22	22	Total	22	22	22

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

TABEL 24: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSN MED ANBEFALING OG UDEN ANBEFALING (AIP)

Anbefales som standardbehandling				Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Refixia	16.121.593	21.495.458	26.869.322	Refixia	0	0	0
Alprolix	9.460.001	14.190.001	18.920.002	Alprolix	18.920.002	28.380.003	37.840.004
Idelvion	4.718.816	7.078.224	9.437.633	Idelvion	9.437.633	11.797.041	14.156.449
Benefix	18.281.663	9.140.831	0	Benefix	18.281.663	9.140.831	0
Total	48.582.074	51.904.515	55.226.957	Total	46.639.297	49.317.875	51.996.453

TABEL 25: AMGROS' ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENSER VED REFIXIA SOM STANDARDBEHANDLING (AIP)

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	48.582.074	51.904.515	55.226.957
Anbefales ikke	46.639.297	49.317.875	51.996.453
Total	1.942.776	2.586.640	3.230.504

Disse beregninger giver budgetkonsekvenser på ca. 2,6 millioner per år fordelt over de 3 år. Dette stemmer fint overens med resultatet i ansøgers analyse på trods af de ændrede forudsætninger. De begrænsede budgetkonsekvenser skyldes at det er relativt få patienter der modtager behandlingen.

En svaghed ved analysen er, at årlig incidens ikke er indregnet i analysen. Dette betyder dog meget lidt for den samlede konklusion.

5 DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Amgros indkøber reelt både Alprolix og Idelvion til en lavere pris end AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle meromkostninger, der er forbundet med behandling af Refixia sammenlignet med Alprolix og Idelvion.

Behandling med Refixia er forbundet med meromkostninger i forhold til både Alprolix og Idelvion.

Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til profylaktisk behandling, mens lægemiddelomkostningerne til on-demand-behandling, med de indlagte antagelser, har mindre betydning for resultatet.

Analysen af meromkostninger sker over et etårigt tidsperspektiv. Profylaktisk behandling er som udgangspunkt livslang, og patienterne vil modtage et givent lægemiddel indtil behandlingsophør pga. f.eks. bivirkninger, manglende effekt, død eller skift til et andet lægemiddel. Meromkostningerne beskrevet i analysen bør derfor betragtes som årlige meromkostninger forbundet med behandlingen.

Refixia er i produktresuméet godkendt som en fast ugentlig dosis på 40 IU/kg, Alprolix er godkendt med dosis på 50 IU/kg eller 100 IU/kg hver 10. dag, og Idelvion er godkendt med dosis på 35-50 IU/kg ugentlig eller 75 IU/kg hver 10. eller 14. dag. I denne analyse er lavest godkendte dosis valgt som sammenligningsgrundlag for alle tre lægemidler, da det er vurderet at disse doser afspejler dansk klinisk praksis. Imidlertid kan omkostningerne for Alprolix og Idelvion, givet spredningen i godkendt dosis, potentielt være højere end estimeret i analysen, hvis andre behandlingsstrategier vælges. Hvis Alprolix vælges som behandling hver 10. dag, vil de årlige omkostninger til behandlingen overstige omkostningerne estimeret i denne analyse. For Idelvion vil de årlige behandlingsomkostninger stige, hvis en højere dosis, eller behandling hver 10. eller 14. vælges. Disse scenarier vil reducere de årlige meromkostninger for Refixia, som er estimeret i denne analyse.

REFERENCER

1. **Peyvandi F, Garagiola I, Young.** The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016, pp. 388:187-97.
2. **(RADS), Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin.** *Baggrundsnotat for behandling af hæmofili (version 1.2)*. København : Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, 2016. p. 58.
3. **EMA, European Medicines Agency.** *Summary of Product Characteristics, Refixia (nonacog beta pegol)*. s.l. : European Medicines Agency, 2017. p. 1.
4. **Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner B, et al.** Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. Dec 18, 2014, pp. 124(26): 3880–6.
5. **Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al.** Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013, pp. 369(24):2313-23.
6. **Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petesch B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al.** Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*. 2016, pp. 27(14):1761-9.
7. **EMA, European Medicines Agency.** *Summary of Product Characteristics, Alprolix (eftrenonacog alfa)*. s.l. : European Medicines Agency, 2016. p. 1.
8. —. *Summary of Product Characteristics, Idelvion (albutrepenonacog alfa)*. s.l. : European Medicines Agency, 2016.
9. **Escobar M. A, Tehranchi R, Karim F. A, Caliskan U, Chowdary P et al.** Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX. *Haemophilia*. 2017, pp. 23, 67-76.
10. **Powell JS., Apte S., Chambost S. et al.** Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *BJH*. 2015, pp. 168, 124-134.
11. **Négrier C., Karim FA, Lepatan LM et al.** Efficacy and safety of long-acting recombinant fusion protein linking factor IX with albumin in haemophilia B patients undergoing surgery. *Haemophilia*. 2016, pp. 22, 259-266.
12. **Khachatryan A, Booth J et al.** An Assessment of Annualized Bleeding Rates and Quality of Life Among Severe Haemophilia A and B Individuals in Europe, WFH World Congress. Orlando, USA : s.n., July 24-28, 2016.
13. **al., Dijk et.** Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. *British Journal of Haematology*. 2005, pp. 130, 107–112.

