
SPINRAZA (NUSINERSEN)

5Q SPINAL MUSKELATROFI (SMA)

AMGROS 12. september 2017

Opsummering

Baggrund

Spinraza er et lægemiddel som har godkendt indikation til behandling af Spinal muskeltrofi (SMA). Ca. 80 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Biogen.

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med Spinraza i kombination med best supportive care (BSC) med BSC over en tidshorisont på 15 måneder.

Inkrementale omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af Spinraza. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne per patient for Spinraza, sammenlignet med BSC: 4.384.558 DKK med nuværende listepriis for Spinraza.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for sygehusene ved at tage Spinraza i brug til behandling af SMA, vil være ca. 55 millioner DKK per år om 1 år, og ca. 250 millioner per år om 5 år baseret på listepriisen. Budgetkonsekvenserne fordeler sig således for populationerne:

- Ca. 10 millioner DKK per år i år 1 og ca. 20 millioner DKK per år i år 5 for SMA type I
- Ca. 20 millioner DKK per år i år 1 og ca. 110 millioner DKK per år i år 5 for SMA type II
- Ca. 25 millioner DKK per år i år 1 og 120 millioner DKK per år i år 5 for SMA type III

Konklusion

Spinraza er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med Best supportive care (BSC) til behandling af SMA type I, SMA type II og SMA type III, som næsten udelukkende skyldes lægemiddelomkostningerne for Spinraza. De øvrige omkostninger, som er forbundet med standardbehandlingen af SMA, påvirker ikke meromkostningerne per patient i den valgte model. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for Spinraza relativt lav.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne som meget usikre, da det er svært at opnå et kvalificeret estimat for antallet af patienter, som vil blive igangsat behandling med Spinraza. Budgetkonsekvenserne for Spinraza er dog potentielt meget høje.

INDHOLD

1 Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Spinal muskelatrofi	5
Patientpopulation	5
1.3 Behandling af SMA	6
1.3.1 Behandling med Spinraza	6
1.3.2 Komparator	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
3 Resultater	11
3.1 Firmaets hovedanalyse	11
3.1.1 Antagelser i firmaets grundscenario	11
3.1.2 Firmaets følsomhedsanalyser	12
3.2 Amgros' analyse	13
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	13
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	13
3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	14
3.2.4 Usikkerhed af resultaterne	15
4 Budgetkonsekvenser	16
4.1 Estimat af antal patienter, som er aktuelle til behandling	16
4.2 Estimat af omkostningsudviklingen	18
5.2.1 Firmaets analyse	18
5.2.2 Amgros' estimat	18
4.3 Budgetkonsekvenser	20
5 Diskussion	21
Referencer	22

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Biogen
Handelsnavn:	Spinraza
Generisk navn:	Nusinersen
Indikation:	5q Spinal muskelatrofi
ATC-kode:	M09AX07
Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgro:	20-06-2017
Endelig ansøgning modtaget:	14-08-2017
Endelig rapport:	12-09-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	29 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen Andreas Pagh Rasmussen
Kliniske eksperter:	Henning Andersen Niels Illum Peter Born
Kliniske eksperter har bidraget med afklaringer af centrale forudsætninger i analysen (bl.a. patientgrundlaget og ressourceforbruget). Amgro er ansvarlig for rapportens indhold. Kliniske eksperter har ikke været involveret i en konsensusproces eller haft nogen review-funktion ved udarbejdelse af rapporten.	

1 BAGGRUND

Spinraza er indiceret til behandling af 5q spinal muskelatrofi (SMA). Biogen er markedsføringstilladelsesindehaver af Spinraza og har den 20. juni 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af Spinraza som standardbehandling af SMA på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, som Biogen har indsendt 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 vurdere de inkrementale omkostninger forbundet med behandling af SMA i form af de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af Spinraza som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Spinraza + BSC med BSC.

1.2 Spinal muskelatrofi

5q Spinal muskelatrofi (SMA) er en sjælden genetisk neurodegenerativ sygdom, der manifesterer sig ved progressiv kraftnedsættelse og muskelatrofi. En gendefekt i Survival motorneuron (*SMN*)1 reducerer mængden af funktionelt SMN-protein, hvilket resulterer i degeneration af motorneuroner i rygmarv og hjernestamme og efterfølgende muskelatrofi [1].

Patientpopulation

SMA underinddeles i fem forskellige former (SMA type 0-IV) ud fra antal *SMN2* kopier, symptomernes sværhedsgrad, tidspunkt for manifestation og barnets motoriske udvikling (Tabel 1) [2] [3]. Jo færre antal kopier af *SMN2* desto tidligere debuterer symptomerne, og jo alvorligere er sygdommen.

TABEL 1: KLINISK KLASSIFIKATION AF SPINAL MUSKELATROFI [2]

Type	Population	Årlige tilfælde	Sygdomsdebut (alder) [2]	Karakteristika/ udviklingstrin [2]	Gennemsnitlig overlevelse [2] [3]	Antal <i>SMN2</i> -kopier [4]
Type 0	-	-	Medfødt	Ingen	< 6 måneder	1
Type I	-	1-2	0-6 måneder	Sidder aldrig	< 2 år	2-3
Type II	90 personer (pr. august 2014) [6]	Ca. 2 [6]	6 – 18 måneder	Går aldrig	> 2 år - kan have normal levetid	3-4
Type III	70 personer (pr. januar 2010) [7]	1-2 [7]	> 18 måneder	Heterogent symptom-mønster. Står og går, men bliver permanente kørestolsbrugere inden eller i tidlig voksenalder	Normal levetid forventes	4
Type IV	-	-	Voksenalder	Går i voksenalderen	Normal levetid forventes	4-5

1.3 Behandling af SMA

1.3.1 Behandling med Spinraza

Indikation

Den godkendte indikation er behandling af patienter med 5q spinal muskelatrofi. Det betyder i praksis, at indikationen ikke er afgrænset til bestemte SMA-typer eller aldersgrupper, og at den i princippet omfatter alle personer, som har den genetiske mutation, dvs. også de småbørn, som endnu er asymptomatiske.

Virkningsmekanisme

Spinraza er et SMN2-dirigeret antisense oligonukleotid, der skal hæmme den alternative splicing, således at mere funktionelt SMN-protein udtrykkes fra SMN2 [2].

Dosering

Den anbefalede dosis er 12 mg/5 ml (2,4 mg/ml), som administreres intratekalt, dvs. det gives som en injektion i det hulrum, der omgiver rygmarven og hjernen. Behandling med Spinraza initieres med 4 startdoser. De første 3 startdoser skal gives med 14 dages intervaller. Den 4. startdosis skal gives 30 dage efter den 3. startdosis. Vedligeholdelsesdoser skal gives hver 4. måned derefter. Behandlingen er i udgangspunktet livslang, da der i godkendelsen fra Det Europæiske Lægemiddel Agentur (EMA) ikke er taget stilling til eventuel pausering eller seponering af behandlingen.

1.3.2 Komparator

Spinraza er indiceret til SMA. Der har indtil nu ikke eksisteret nogen kurativ eller sygdomsmodificerende behandling af SMA. Behandlingstilbuddet i Danmark omfatter BSC, hvilket vil sige forebyggelse og reduktion af komplikationer, der er forbundet med sygdommen. Afhængigt af typen af SMA får patienterne forskellige former for fysiske hjælpemidler, respirationshjælp, hostehjælp og træningsprogrammer [1]. Tre centre i Danmark lokaliseret i Region Syddanmark, Region Hovedstaden og Region Midtjylland behandler patienter med SMA.

Behandlingen, der tilbydes i Danmark, svarer ifølge fagudvalget i hovedtræk til internationale standarder. Patienter med SMA type I tilbydes som udgangspunkt ikke invasiv ventilationsbehandling i Danmark. Der er dog få SMA type I patienter, der efter forældrenes ønske får invasiv respiration.

Spinraza erstatter således ikke andre behandlinger og vil som udgangspunkt bruges i tillæg til BSC.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med SMA type 0
- Præsymptomatiske spædbørn
- Patienter med SMA type I
- Patienter med SMA type II
- Patienter med SMA type III

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har i protokollen defineret, at den kliniske merværdi vil blive evalueret på en gennemsnitlig tidsperiode på 15 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige inkrementale omkostninger per patient sammenlignes Spinraza med BSC. Den økonomiske analyse præsenteres herunder.

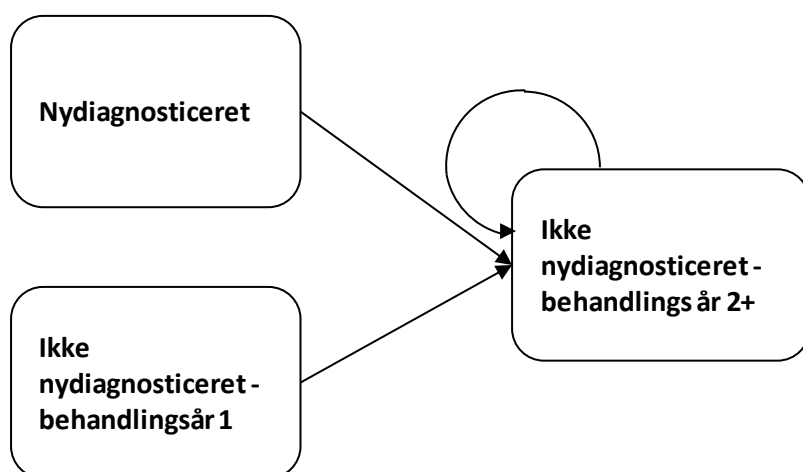
Amgros har gjort Biogen opmærksom på, at den oprindelige kildeangivelse samt underbygning af forudsætninger og estimater var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet, og to nye analyser blev sendt til Amgros. Den seneste analyse danner grundlaget for denne vurdering.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Biogen har indsendt en omkostningsmodel for pædiatriske patienter (<18 år) med henholdsvis SMA I og for SMA II + SMA III med stadierne nydiagnosticeret, ikke nydiagnosticeret -behandlingsår 1 og ikke nydiagnosticeret - behandlingsår 2+. Modellens struktur kan ses i figuren herunder:

FIGUR 1: MODELSTRUKTUR



Hvert af stadierne er forbundet med forskellige omkostninger.

Biogen har lavet en fælles model for SMA II + SMA III, da det kun har været muligt at finde data på ressource-trækket for SMA II. Der argumenteres desuden for, at ressource-trækket for de to populationer er sammenligneligt.

Modellen for SMA I er magen til modellen for SMA II + SMA III. Forskellen mellem de to modeller ligger i, at de tre stadier er forbundet med forskellige omkostningsniveauer i de to modeller.

Stadierne er udelukkende inddelt efter diagnostetidspunkt og tid i behandling, og er således ikke et udtryk for forskellige helbredstilstande. Alle patienter starter enten i stadiet nydiagnosticeret eller i stadiet ikke nydiagnosticeret – behandlingsår 1. Alle patienterne bevæger sig til stadiet ikke nydiagnosticeret – behandlingsår 2+, hvor alle patienterne derefter bliver fremadrettet. Patienter kan ikke bevæge sig fra stadiet ikke nydiagnosticeret – behandlingsår 2+ til nogle af de andre stadier.

Modellen har en cykluslængde på et år.

Amgros' vurdering

Den indsendte model med tre gensidigt ekskluderende stadier er simpel og transparent. Modellen inkluderer dog ikke stadiet død, hvilket kunne være inkluderet for at gøre modellen mere repræsentativ for et naturligt patientforløb, specielt for SMA I. Givet den korte tidshorizont for analysen samt at Medicinrådet ikke har vurderet gennemsnitlig overlevelse inden for tidshorizonten, kan dette valg godt accepteres.

Modellen inkluderer ikke SMA type 0, SMA type IV og præsymptomatiske børn, som protokollen angiver. Amgros kan derfor ikke tage stilling til omkostningerne for disse tre populationer, og omkostningsanalysen beskriver udelukkende SMA type I, SMA type II og SMA type III.

Modellen inkluderer udelukkende pædiatriske patienter. Hovedparten af patienter med SMA II og SMA III er ikke pædiatriske patienter. Amgros har været i dialog med klinikere på de behandlende centre i Region Midt, Region Syd og Region hovedstaden, som bekræfter at ressourceforbruget for pædiatriske patienter og voksne patienter er sammenligneligt om end en smule lavere for voksne patienter. Amgros har derfor inkluderet voksne patienter i modellen, og antaget samme ressourceforbrug som for pædiatriske patienter.

Den fælles model for SMA II + SMA III vurderes at være et acceptabelt valg ved fravær af data for SMA III. Valget får desuden ingen betydning for det samlede resultat.

Amgros vurderer, at den overordnede modeltilgang er acceptabel

2.1.2 Analyseperspektiv

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger, patient- og forplejningstid, men er eksklusiv produktionspåvirkninger. Omkostninger diskonteres ikke i modellen. Tidshorizonten i Biogens hovedanalyse er 2 år.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer. Biogen har udeladt visse kommunale omkostninger. Dette påvirker imidlertid resultatet i lav grad.

Tidshorizonten er fastsat af Medicinrådet i protokollen. Derfor har Amgros reduceret tidshorizonten til 15 måneder tilsvarende protokollens tidshorizont. Dette betyder imidlertid, at patienter kun befinder sig i stadiet ikke nydiagnosticeret behandlingsår 2+ i 3 måneder i denne analyse.

Metodevejledningen fastsætter, at omkostninger skal diskonteres, hvis tidshorizonten er mere end ét år. Efter tilrettelsen af tidshorizonten fra 24 til 15 måneder, påvirker diskontering dog resultatet i ubetydelig grad.

Amgros godtager analysens perspektiv, men har ændret tidshorizonten til 15 måneder.

2.1.3 Omkostninger

Omkostningerne inkluderet i modellen består af lægemiddelomkostninger (både Spinraza og co-medicinering), administrationsomkostninger knyttet til brugen af Spinraza og omkostninger til forbrug af sundhedsydelser i de forskellige stadier.

Lægemiddelomkostninger

I den indsendte analyse er AIP (ex. moms) anvendt for Spinraza samt co-medicinering (se Tabel 4). Biogen har baseret analysen på følgende pris for Spinraza:

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIIS ANGIVET I AIP

Dosis	Pakningsstørrelse	Pris	Kilde
12 mg	1 hætteglas (5 ml)	DKK 620.000	Medicinpriser.dk

Doseringen for Spinraza er fast for alle patienter og fremgår sammen med enhedsomkostningerne af tabel 3.

TABEL 3: LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER PER CYKLUS

Behandling	Behandlings-cyklus	Frekvens	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde/kommentar
Spinraza	1	Dag 0	620.000	Medicinpriser.dk
	2	Dag 14	620.000	
	3	Dag 28	620.000	
	4	Dag 63	620.000	
	5+	Hver fjerde måned	620.000	
Best supportive care			0	Ingen omkostninger

Det er estimeret, at en del af patienterne har behov for bronkodilaterende lægemidler, som følge af deres sygdom. Andelen af patienter, som har behov for medicinen er baseret på estimater fra en svensk rapport af Carlsson og Björholt [5], hvor to kliniske eksperter i Sverige er blevet interviewet med henblik på at estimere resourceforbruget for SMA I og SMA II. Det antages, at lægemiddelforbruget i Danmark er sammenligneligt med det svenske. Det estimerede lægemiddelforbrug er blevet valideret og justeret med hjælp fra en dansk kliniker. Andelen af patienter, der har behov for lægemidlerne i populationerne er angivet i Tabel 4. Det antages, at der ikke er forskel i forbruget af bronkodilaterende lægemidler mellem patienter som modtager henholdsvis Spinraza og BSC.

TABEL 4: ANDELEN AF PATIENTER DER HAR BEHOV FOR BRONKODILATERENDE LÆGEMIDLER

	SMA type I		SMA type II + III	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Salbutamol inhalation	0%	0%	50%	50%
Salbutamol systemisk	0%	0%	10%	10%

Amgros' vurdering

I mangel på anden data, virker den valgte tilgang rimelig. Man kunne dog have anvendt mere end én kliniker til at validere estimaterne. Amgros har taget kontakt til klinikere fra de 3 behandlende centre i henholdsvis Region Midt, Region Syd og Region Hovedstaden, som alle vurderer at estimaterne virker plausible. Hvorvidt patienterne anvender bronkodilaterende lægemidler er uden betydning for resultatet i hovedanalysen, da det antages at der ikke er forskel i forbruget mellem patienter der modtager henholdsvis Spinraza og BSC.

Administrationsomkostninger - hospital

Der er inkluderet hospitalsadministrationsomkostninger for Spinraza i analysen. Til injektionen anvendes DAGS-koden PG01D «Biopsi og væskeudsugning, overfladisk». For ambulante besøg anvendes henholdsvis DAGS-koden BG50A «Ambulant besøg, pat. mindst 7 år», og DAGS-koden BG50B «Ambulant besøg, pat. mindst 7 år». Det antages, at 50% af patienterne er mindst 7 år. I tillæg til de to andre koder anvendes også DAGS-koden DG30M «Neurologi», da besøget omfatter en neurologisk diagnose. Administrationsomkostningerne er illustreret i Tabel 5.

TABEL 5: ADMINISTRATIONSOMKOSTNINGER FOR SPINRAZA - HOSPITALSOMKOSTNINGER

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	$(672 \cdot 50\% + 1.367 \cdot 50\%)$ 1.020 DKK	DAGS, BG50A & BG50B	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Yderligere gebyr for neurologi	1.489 DKK	DAGS, DG30M	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Lumbalpunktur	2.432 DKK	DAGS, PG01D	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Samlede hospitals-administrations-omkostninger	4.941 DKK		

Amgros' vurdering

Antagelserne omkring hospitalsadministrationsomkostningerne virker rimelige. Administrationsomkostningerne påvirker imidlertid resultatet i lav grad.

Administrationsomkostninger – patient og forsørgere

Der er ligeledes inkluderet transport- og forsørgeradministrationsomkostninger i analysen. Det antages, at der i gennemsnit er 2 timers transporttid hver vej til hospitalet. Der anvendes en produktivitetstabstilgang, hvor der udelukkende inkluderes forsørgeromkostninger. Patientomkostninger inkluderes således ikke. De inkluderede omkostninger illustreres i tabel 6.

TABEL 5: ADMINISTRATIONSOMKOSTNINGER FOR SPINRAZA – PATIENT- OG FORSØRGEROMKOSTNINGER

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Kilde
Tid brugt på hospitalet og transport, omkostning per time	183 DKK	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger
Transportomkostninger	100 DKK	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger
Totale patientadministrationsomkostninger per 2-timers besøg med to timers transporttid	831 DKK	

Amgros' vurdering

Patientomkostninger bør, jævnfør metodevejledningen, ikke betragtes ud fra en produktivitetstabstilgang. Amgros har derfor justeret modellen, så den inkluderer både patient- og forsørgeromkostninger. Dette påvirker imidlertid resultatet i lav grad.

Omkostninger for pædiatriske patienter med SMA type I og SMA type II+III

Analysen inkluderer en lang række omkostninger knyttet til den nuværende standardbehandling af pædiatriske SMA I og SMA II + SMA III. Information om ressourceforbruget for hospitaler er hentet fra Landspatientregistret

(LPR), ressourceforbrug fra primærsektoren er hentet fra Sygesikringsregistret, og information om yderligere ressourceforbrug er baseret på den førnævnte rapport om ressourceforbruget i Sverige af Carlsson og Björholt [5]. Ressourceforbruget beskrevet i rapporten af Carlsson og Björholt er blevet valideret af en dansk kliniker, der mener, at det svenske ressourceforbrug er sammenligneligt med det danske.

Ressourceforbruget er opgjort over to år og inddelt efter diagnoseår, hvilket vil sige, at år 1 svarer til ressourceforbruget for nydiagnosticerede patienter og år 2 svarer til ressourceforbruget for ikke nydiagnosticerede patienter. Dette skyldes, at ressourceforbruget fordeler sig forskelligt mellem år 1 og år 2. Denne forskel danner baggrunden for den anvendte model med inddelingen mellem nydiagnosticerede og ikke nydiagnosticerede. Det antages, at der ikke er forskel i ressourceforbruget til den nuværende standardbehandling mellem patienter der modtager Spinraza og BSC. Dermed antages det, at Spinraza udelukkende vil være i tillæg til BSC og ellers ikke påvirker ressourceforbruget. Af denne årsag har dette ressourceforbrug ingen betydning for de inkrementale omkostninger mellem Spinraza og BSC.

Amgros' vurdering

Baseret på Medicinrådets vurdering af, at effekten af Spinraza kan bremse sygdomsprogressionen for SMA I og SMA II, må det antages at flere af ovenstående ressourcetræk vil blive påvirket af dette. Det er plausibelt, at flere af ressourcetrækkene vil blive reduceret eller først opstå efter de 15 måneder, som er tidshorisonten for denne analyse. På dette punkt kan det betragtes som et konservativt valg af ansøger.

For SMA type I mener Amgros dog, at den valgte tilgang potentielt underestimerer de inkrementale meromkostninger for Spinraza. Dette skyldes, at der tages udgangspunkt i historiske data for patienter, som ikke har modtaget Spinraza. For nydiagnosticerede SMA I -patienter ses et meget højt ressourceforbrug for data fra LPR og Sygesikringsregistret sammenlignet med ikke nydiagnosticerede SMA I-patienter (62 kontakter år 1 over for 5 kontakter år 2). Denne forskel ses ikke for SMA II + SMA III, hvor ressourceforbruget er højere i år 2. Og forskellen ses heller ikke i ressourceforbruget i den svenske rapport. Amgros har derfor adspurgt Biogen om forskellen reelt skyldes, at SMA I-patienternes korte levetid < 2 år betyder, at en stor del af patienterne ikke lever i år 2, og derfor ikke har et ressourceforbrug år 2. Biogen har medgivet, at dette er plausibelt. En kliniker har ligeledes vurderet, at ressourceforbruget forbliver højt for denne patientgruppe år to, hvis patienterne lever året ud. Amgros vurderer på baggrund af Medicinrådets vurdering af mortalitet, at det er plausibelt, at en større andel af SMA I-patienter der modtager Spinraza lever år 2 end patienterne, der modtager BSC. Dette betyder reelt, at der i gennemsnit er et noget større ressourcetræk i år 2 for patienter, der modtager Spinraza end for patienter der modtager BSC.

Amgros har dog ikke korrigeret ressourceforbruget år 2 i mangel på tilstrækkelig data.

Med undtagelse af lægemiddelomkostningerne til Spinraza har omkostningerne i modellen lav indvirkning på resultatet. Amgros har derfor ikke fundet det hensigtsmæssigt at lave en omfattende vurdering af disse omkostningsestimater. Amgros har foretaget enkelte ændringer, som beskrevet i ovenstående.

3 RESULTATER

3.1 Firmaets hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i firmaets grundscenarie

- *Tidshorisonten er 2 år.*
- *Det antages, at behandlingsarmen, der modtager Spinraza får behandling i hele tidshorisonten.*
- *Der er ingen dødsfald i nogen af behandlingsarmene i hele perioden.*
- *Eneste forskel i omkostningerne mellem de to behandlingsarme er lægemiddelomkostninger til Spinraza, administrationsomkostninger samt omkostninger til patient- og forsørgertid. Alle andre omkostninger er ens mellem de to behandlingsarme.*

Firmaets grundscenarie resulterer i meromkostninger på 5.630.000 DKK for Spinraza sammenlignet med BSC ved behandling af SMA type I, SMA type II, og SMA type III.

Resultaterne fra firmaets hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er brugt i analysen er AIP ekskl. moms.

TABEL 6: RESULTAT AF FIRMAETS GRUNDSCEARIO FOR SMA TYPE I

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	5.580.000	0	5.580.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	51.947	0	51.947
Hospitalsomkostninger	423.654	423.654	0
Øvrige omkostninger	6.325.059	6.325.059	0
Omkostninger, total per patient	12.380.660	6.756.191	5.624.469

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

TABEL 7 RESULTAT AF FIRMAETS GRUNDSCEARIO FOR SMA TYPE II OG SMA TYPE III

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	6.610.629	1.030.629	5.580.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	51.947	0	51.947
Hospitalsomkostninger	224.408	224.408	0
Øvrige omkostninger	2.611.779	2.611.779	0
Omkostninger, total per patient	9.498.762	2.843.665	5.624.469

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

3.1.2 Firmaets følsomhedsanalyser

Biogen præsenterer 3 forskellige følsomhedsanalyser for omkostningerne per patient. Tidshorisonten og lægemiddelprisen er det eneste, der har påvirkning på resultatet.

TABEL 8: FIRMAETS FØLSOMHEDSANALYSER

Følsomhedsanalyser		+/- Omkostninger
Firmaets grundscenario		5.624.469
Tidshorisont	15 måneder	4.380.403
Lægemiddelpris	15 % prisreduktion af Spinraza	4.794.947
Ressourceforbrug	Justeret ressourceforbrug*	5.624.469

* Ressourceforbrug fra de nationale registre er justeret med input fra en dansk klinisk ekspert.

3.2 Amgros' analyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

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

- Tidshorizonten ændret fra 24 til 15 måneder jf. Medicinrådets protokol
- Justeret patient- og forsørgertiden
- Justeret omkostningerne til bronkodilaterende lægemidler

Resultatet fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder.

TABEL 9: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR SMA TYPE I

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	4.340.000	0	4.340.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	44.558	0	44.558
Hospitalsomkostninger	409.850	409.850	0
Øvrige omkostninger	3.963.503	3.963.503	0
Omkostninger, total per patient	8.757.911	4.373.353	4.384.558

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

TABEL 10 RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR SMA TYPE II OG SMA TYPE III

	Spinraza	BSC	Øgning/ reducere
Lægemiddelomkostninger	4.341.506	1.506	4.340.000
Behandlingsrelaterede omkostninger*	44.469	0	44.469
Hospitalsomkostninger	102.995	102.995	0
Øvrige omkostninger	1.632.931	1.632.931	0
Omkostninger, total per patient	6.121.990	1.737.432	4.384.558

*Administrering, transport og patient- og forsørgertid

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Med firmaets indlagte antagelser i modellen, påvirkes resultatet primært af lægemiddelprisen på Spinraza og behandlingstiden med Spinraza. Da lægemiddelprisen på Spinraza næsten udgør alle meromkostningerne sammenlignet med BSC, vurderer Amgros ikke, at en følsomhedsanalyse for denne parameter er nødvendig.

Da Spinraza som udgangspunkt skal gives i hele patientens levetid, finder Amgros det plausibelt, at en stor del af patienterne vil modtage Spinraza i længere tid end den anlagte tidshorisont for modellen. Dette gælder især for SMA type II og type III, som i forvejen har en prognose for overlevelse, der ligger ud over den valgte tidshorisont. Amgros har derfor udarbejdet følsomhedsanalyser med forskellig tidshorisont. Resultaterne af disse illustreres i nedenstående tabel.

TABEL 11: AMGROS' FØLSOMHEDSANALYSER

Følsomhedsanalyser		Meromkostninger per patient*
Amgros' grundscenario		4.384.558
Tidshorisont	5 år	10.564.106
	10 år	17.708.112
	25 år	32.373.012

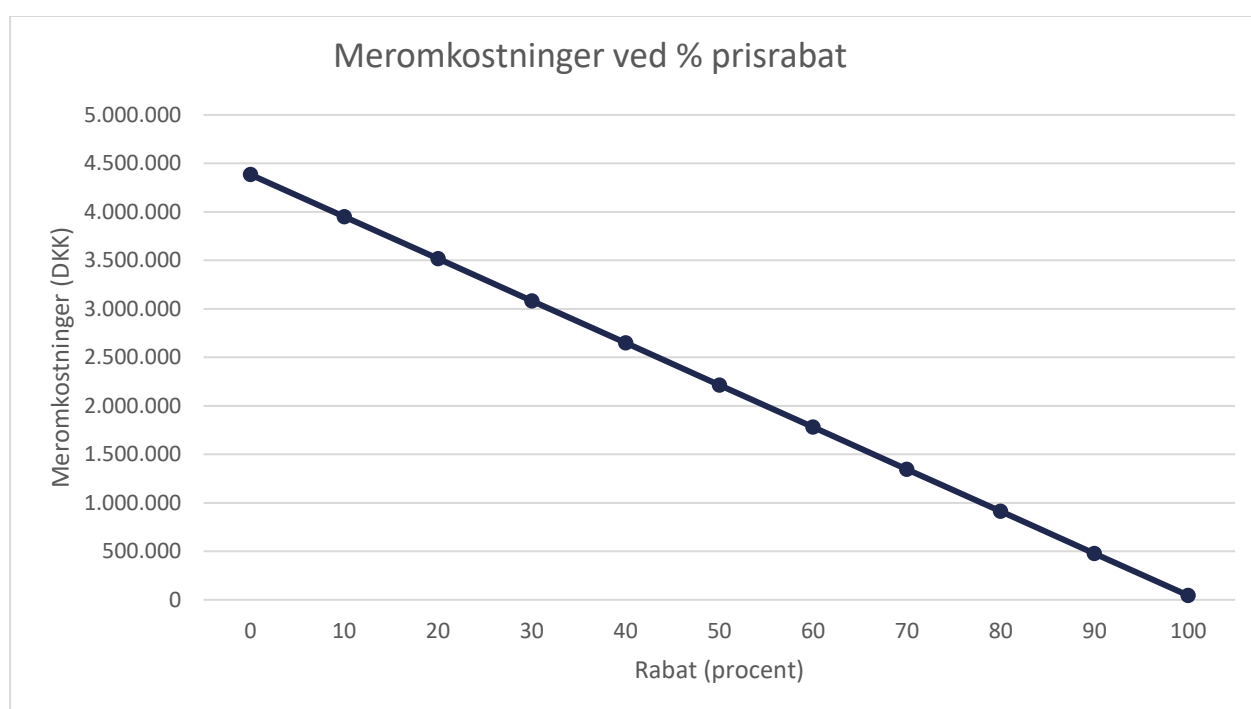
* Diskonterede tal, diskonteringsrate på 4 % er anvendt.

Ovenstående er udelukkende en fremskrivning af meromkostningerne per patient baseret på grundanalysen. Det bør derfor ikke betragtes som den gennemsnitlige meromkostning per patient efter x-antal år, men blot et udtryk for den potentielle meromkostning for en patient, der bliver behandlet den givne tidshorisont.

3.2.3 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Spinraza 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 Spinraza reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

FIGUR 2: MEROMKOSTNINGER VED % PRISRABAT



3.2.4 Usikkerhed af resultaterne

Usikkerheden af meromkostningerne for behandling med Spinraza knytter sig primært til den forventede overlevelse af patienterne i de to behandlingsarme. Det antages i modellen, at patienterne i begge arme lever lige lang tid og igennem hele modellens tidshorisont. Denne antagelse vurderer AmgroS er meget usikker, da det er vurderet, at Spinraza bremser progression for både SMA type I og SMA type II. Især for SMA type I må antagelsen betragtes som meget usikker, da Medicinrådet vurderer, at Spinraza reducerer mortalitet inden for den valgte tidshorisont. Det må dermed antages, at flere patienter i gennemsnit lever alle 15 måneder i Spinraza-armen sammenlignet med BSC-armen. Dette vil øge de gennemsnitlige meromkostninger per patient for denne patientgruppe grundet forskellen i hospitalsomkostninger og øvrige omkostninger. Hvis man tilføjer de øvrige kommunale omkostninger, som ikke er inkluderet i analysen, så vil denne meromkostning potentielt være endnu større. Da der ikke er estimeret gennemsnitlig overlevelsestid for de to arme, så har det ikke været muligt for AmgroS at vurdere de økonomiske konsekvenser af dette kvantitativt.

AmgroS vurderer derfor, at de estimerede meromkostninger er den absolut minimale forskel i meromkostningerne mellem Spinraza og BSC, og at det er plausibelt, at meromkostningerne reelt vil være større.

Samtidig er der, som tidligere nævnt, usikkerhed knyttet til behandlingens længde af Spinraza og dermed meromkostningerne. AmgroS vurderer, at det er plausibelt, at Spinraza vil blive brugt i længere tid end 15 måneder, og dermed vil meromkostningerne stige per patient. Hvis Spinraza har effekt på overlevelse langt ud over denne tidshorisont, vil ovenstående usikkerhed omkring meromkostninger for hospitalsomkostninger og øvrige omkostninger være endnu mere betydningsfuld.

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 Estimat af antal patienter, som er aktuelle til behandling

Biogen har estimeret antallet af patienter, som vil være aktuelle til behandling med Spinraza til SMA type I, SMA type II og SMA type III. Amgros havde flere indvendinger til Biogens initiale estimater samt de udarbejdede analyser. Biogen har efterfølgende udarbejdet nye analyser. Amgros tager udgangspunkt i den senest indsendte analyse, hvor patientantallet er estimeret på baggrund af tal fra RehabiliteringsCenter for Muskelsvind samt en dansk kliniker samt med udgangspunkt i følgende forudsætninger:

Pædiatriske patienter:

- **SMA type I:** Der estimeres at være 5 patienter.
 - 3 patienter er allerede i behandling under Biogens Early Access Program
 - Alle prævalente patienter og alle nydiagnosticerede patienter vil få behandling
 - Det antages per år, at 2 nye diagnosticeres, og at 1 patient dør. Dermed en nettotilvækst på 1 patient
- **SMA type II:** Der estimeres at være 45 pædiatriske patienter
 - 35 ud af 45 prævalente patienter og alle nydiagnosticerede patienter vil få behandling
 - Det antages, at 42 % af alle patienter har fået stabiliserende operation i ryggen med en gennemsnitlig patientalder for operation på 10 år.
 - Det estimeres at 35 patienterne er under 13 år, og dermed ikke har fået operation
 - Der antages at være 2 nydiagnosticerede patienter per år
- **SMA type III:** Der estimeres at være 25 pædiatriske patienter
 - Alle prævalente og alle nydiagnosticerede patienter vil få behandling
 - Det antages, at 15 % af alle patienter har fået stabiliserende operation i ryggen med en gennemsnitlig patientalder for operation på 10 år.
 - Der antages at være 2 nydiagnosticerede patienter per år

Voksne patienter:

- **SMA type II og type III:** Der estimeres at være 90 voksne SMA type II og SMA type III patienter i alt
 - 4 ud af de prævalente SMA type II patienter vil få behandling
 - 6 ud af de prævalente SMA type III patienter vil få behandling

Biogen forventer ved en anbefaling en optagsrate for SMA type II og SMA type III på 30 % år 1 og 50 % år 2.

Biogen forventer at 11 patienter får behandling med Spinraza år 1 og 15 patienter får behandling med Spinraza år 2 på trods af læget ikke anbefales som standardbehandling.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Grundet Spinraza er den første godkendte lægemiddelbehandling til denne indikation, har det været svært at estimere hvor mange patienter, der potentielt vil få behandlingen. Amgros har været i dialog med klinikere på de behandlende centre i Danmark, som ligeledes har svært ved at estimere antallet samt optagsraterne. Klini-

kerne er dog overordnet enige i, at estimerne virker plausible om end optagsraterne virker lave ved en anbefaling. Amgros lægger derfor estimerne til grund for hovedanalysen af budgetkonsekvenserne, og anvender de estimerede optagsrater ved en anbefaling. Dog er det plausibelt, at flere voksne patienter end de estimerede vil få behandling med Spinraza. Dette belyses derfor i en følsomhedsanalyse.

Amgros stiller spørgsmål ved de estimerede optagsrater ved ingen anbefaling. Det har ikke været muligt at for klinikerne at konfirmere disse optagsrater, så estimatet virker derfor meget usikkert. Amgros vurderer, at de anvendte optagsrater potentielt overestimerer patientantallet, der vil modtage Spinraza på trods af ingen anbefaling fra Medicinrådet. Dette vil underestimere de potentielle budgetkonsekvenser. Amgros vurderer det plausibelt, at nogle nydiagnosticerede SMA type I patienter vil modtage Spinraza på trods af ingen anbefaling som standardbehandling. Desuden er det plausibelt, at få SMA type II patienter vil modtage behandling med Spinraza på trods af ingen anbefaling. Amgros har derfor justeret på disse estimer således at:

- 50 % af nydiagnosticerede SMA type I patienter får Spinraza
- 5 % af hele SMA type II populationen modtager behandling år 1 på trods af ingen anbefaling. Denne procentsats stiger med 2,5 procentpoint hvert år.

TABEL 12: ESTIMERET ANTAL SMA TYPE I PATIENTER

SMA type I		
	År 1	År 2
Antal patienter	6	7
Aktuelle til behandling	6	7
Optagsrate <u>med</u> anbefaling	100 %	100 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>med</u> anbefaling	6	7
Optagsrate <u>uden</u> anbefaling*	50 %	50 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>uden</u> anbefaling	4	5

*Optagsraten omfatter udelukkende nydiagnosticerede patienter

TABEL 13: ESTIMERET ANTAL SMA TYPE II PATIENTER

SMA type II		
	År 1	År 2
Antal patienter	92	94
Aktuelle til behandling	41	43
Optagsrate <u>med</u> anbefaling	30 %	50 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>med</u> anbefaling	13	22
Optagsrate <u>uden</u> anbefaling	5 %	7,5 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>uden</u> anbefaling	2	4

TABEL 14: ESTIMERET ANTAL SMA TYPE III PATIENTER

SMA type III		
	År 1	År 2
Antal patienter	72	74
Aktuelle til behandling	33	35
Optagsrate <u>med</u> anbefaling	30 %	50 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>med</u> anbefaling	10	18
Optagsrate <u>uden</u> anbefaling	0 %	0 %
Estimeret antal behandlede patienter <u>uden</u> anbefaling	0	0

4.2 Estimat af omkostningsudviklingen

5.2.1 Firmaets analyse

Biogen har inkluderet direkte lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, patientomkostninger og øvrige omkostninger i budgetkonsekvensberegningerne.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP (ekskl. moms). og baseret på 6 doser per år for nydiagnosticerede patienter og 3 doser per år for ikke nydiagnosticerede. Øvrige omkostninger er lige store for Spinraza og BSC. Analysen er lavet for to år.

Der er udarbejdet adskillige analyser for budgetkonsekvenserne. Her rapporteres blot resultatet fra hovedanalysen samt analyserne der giver den henholdsvis mindste og største budgetkonsekvens.

- Hovedanalysen estimerer en budgetkonsekvens på
 - 3,8 millioner DKK år 1 og 1,9 millioner DKK år 2 for SMA type I.
 - 6,7 millioner DKK år 1 og 16,9 millioner DKK år 2 for SMA type II.
 - 10,6 millioner DKK år 1 og 9,4 millioner DKK år 2 for SMA type III.
- Den ene scenarioanalyse estimerer en budgetkonsekvens på 3,8 millioner DKK år 1 og 1,9 millioner DKK år 2 for SMA type I, og ingen budgetkonsekvenser for de resterende populationer.
- Den anden scenarioanalyse estimerer en budgetkonsekvens på
 - 0 DKK år 1 og -1,9 millioner DKK år 2 for SMA type I.
 - 531,5 millioner DKK år I og 283,1 millioner DKK for SMA type II + SMA type III år 2.

5.2.2 Amgros' estimat

En budgetkonsekvensmodel skal normalt ses i sammenhæng med modellen, der ligger til grund for omkostningsanalysen. Dette er imidlertid ikke tilfældet, da Spinraza antages at have effekt på overlevelsen for SMA type I i budgetkonsekvensanalysen, mens det ikke antages i omkostningsanalysen. I budgetkonsekvensanalysen antages en nettotilvækst på 1 patient per år for Spinraza-armen (2 nydiagnosticerede og 1 dødsfald per år), mens der ikke antages en nettotilvækst for BSC-armen (2 nydiagnosticerede og 2 dødsfald per år). I og med Biogen inkluderer forlænget overlevelse i budgetkonsekvensanalysen understøttes antagelsen om, at meromkostningerne potentielt underestimeres for SMA type I patienter i omkostningsanalysen. Amgros har dog ikke tilrettet estimaterne jf. tidligere argumentation.

Amgros har indvendinger imod estimeringen af patientantal og dele af de økonomiske analyser. På denne baggrund har Amgros beregnet budgetkonsekvenserne med de forudsætninger Amgros mener er mere korrekte. Amgros har ændret følgende estimater ift. Biogens beregninger:

- Grundet den store usikkerhed omkring optagsrater har Amgros ekstrapoleret tidshorisonten ud til 5 år, med stigende optagsrate per år. Dette tydeliggør budgetkonsekvenserne ved forskellige optagsrater op til 100 % optag ved en anbefaling som standardbehandling.
- Antagelser omkring omkostningerne til Spinraza, da det ikke er muligt at have negative budgetkonsekvenser ved brug af Spinraza.
- Udeladt patientomkostninger.
- Forventet antal behandlede patienter ved ikke-anbefaling er ændret jf. forrige afsnit.

4.3 Budgetkonsekvenser

Herunder præsenteres Amgros' estimerede budgetkonsekvenser i år 1-5. Beregninger er baseret på AIP (ekskl. moms).

TABEL 15 : BUDGETKONSEKVENSER FOR SMA TYPE I

SMA type I					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spinraza anbefales	36.457.585	39.933.758	44.987.915	50.042.071	55.096.227
Spinraza anbefales ikke	25.695.352	28.995.310	31.919.804	34.884.299	37.768.793
Budgetkonsekvens	10.762.232	10.938.448	13.068.110	15.197.771	17.327.432

TABEL 16: BUDGETKONSEKVENSER FOR SMA TYPE II

SMA type II					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spinraza anbefales	50.469.505	84.900.966	140.472.748	173.302.283	204.376.688
Spinraza anbefales ikke	29.453.861	43.645.662	63.561.366	75.826.913	96.035.747
Budgetkonsekvens	21.015.644	39.238.351	79.106.629	97.475.923	108.340.940

TABEL 17: BUDGETKONSEKVENSER FOR SMA TYPE III

SMA type III					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Spinraza anbefales	44.485.958	63.799.141	124.756.006	165.084.833	201.544.321
Spinraza anbefales ikke	19.715.682	35.671.811	51.627.939	67.584.067	81.545.679
Budgetkonsekvens	24.770.275	28.127.330	73.128.067	97.500.766	119.998.642

Disse beregninger giver en budgetkonsekvens på ca. 250 millioner DKK i år 5 samlet for alle tre patientgrupper baseret på AIP.

Amgros vurderer disse budgetkonsekvensestimater som usikre. Siden lægemiddelomkostningerne per dosis er så høj, vil både ændring i patientantal, optagsrate og behandlingstid give store udslag i budgetkonsekvensberegningerne. Amgros vurderer ligeledes, at det er plausibelt at flere patienter fravælger behandling med Spinraza, især patienter med SMA III. Dermed kan det potentielt være en overestimering at antage 100% optag for denne population.

Amgros er imidlertid ikke i tvivl om, at budgetkonsekvenserne med stor sandsynlighed vil være meget høje, givet dagens prisniveau for Spinraza.

5 DISKUSSION

Spinraza er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med BSC til behandling af SMA type I, SMA type II og SMA type III, som næsten udelukkende skyldes lægemiddelomkostningerne for Spinraza. De øvrige omkostninger, som er forbundet med standardbehandlingen af SMA påvirker ikke meromkostningerne per patient i den valgte model. Overordnet er usikkerheden omkring meromkostningerne for Spinraza relativt lav.

Der er dog usikkerhed forbundet med den gennemsnitlige overlevelse, og dermed behandlingstid, for de to behandlingsarme inden for tidshorisonten på 15 måneder. Ud fra ENDEAR/CS3B-studiet konkluderer Medicinrådet, at Spinraza reducerer mortaliteten i forhold til placebo (BSC) for SMA type I patienter. Dette har Biogen ikke forsøgt at inkorporere i deres model. Dette underestimerer meromkostningerne, da flere patienter på Spinraza overlever i forhold til BSC inden for tidshorisonten på 15 måneder, hvilket får den gennemsnitlige meromkostning per patient til at stige. Meromkostningen er i dette tilfælde både drevet af lægemiddelomkostningerne, administrationsomkostningerne samt de øvrige omkostninger, som er knyttet til behandlingen af SMA-I patienter. Hvis Spinraza viser sig at have vedvarende effekt ud over follow-up-tiden, så vil meromkostningerne potentiel stige. Dette er der dog ikke data der understøtter. Mortalitet er ikke et lige så kritisk endepunkt for SMA type II og SMA type III, men samme problemstilling kunne være plausibel for disse patientgrupper.

Omvendt er det plausibelt, at behandlingen udskyder eller reducerer behovet for visse ressourcer som f.eks. ventilationsbehov og motoriske hjælpemidler. Dette ville potentielt reducere meromkostningerne for Spinraza. Dette er der ikke taget højde for i modellen, hvilket må betragtes som en konservativ tilgang.

REFERENCER

- [1] R. M. T. M. Juul-Hansen F, »Skandinaviskt referenceprogram för Spinal muskelatrofi.,« 2005.
- [2] F. R. B. E. S. M. S. A. W. B. e. a. Wang CH, »Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.,« *J Child Neurol.*, p. 1027–49., 22 8 2007.
- [3] P. S. V. S. C. K. T. B. G. T. e. a. Farrar MA, »Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy,« Mar 2017. [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28026041>.
- [4] T.-N. S. Europe, »Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe , TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting,« 2016.
- [5] B. I. Carlsson T, »Resource use and cost of spinal muscular atrophy (SMA) type I and II in Sweden Report,« Nordic Health Economics, 2017.
- [6] M. R. L. CHW., »Spinal muscular atrophy,« *Lancet*, p. 371(9630):2120–33, 2008.
- [7] N. M. C. G. C. S. Faravelli I, »Spinal muscular atrophy--recent therapeutic advances for an old challenge.,« *Nat Rev Neurol.*, pp. 351-9, 11(6) Jun 2015.
- [8] M. R. L. CHW, »Spinal muscular atrophy,« *Lancet*, nr. 371(9630), p. 2120–33, 2008.

