
BESPONSA (INOTUZUMAB OZOGAMICIN)

TIL AKUT LYMFATISK LEUKÆMI

AMGROS 15. marts 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Besponsa er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle akut lymfatisk leukæmi (ALL), der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer. Ca. 5-10 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Pfizer.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Besponsa til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. I analysen sammenlignes behandling med Besponsa med en kombination af kemoterapiregimer (SoC).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Besponsa sammenlignet med SoC.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Besponsa sammenlignet med SoC 1.025 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Besponsa som standardbehandling vil være ca. 5 mio. DKK per år.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Besponsa er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne drives primært af lægemiddelomkostningerne til Besponsa, men omkostninger til stamcelletransplantationer (HSCT) og bivirkninger post-HSCT påvirker også resultatet betydeligt.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
ALL	Akut lymfatisk leukæmi
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingssystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
GvHD	Graft versus host disease
HSCT	Hæmatopoetisk stamcelletransplantation
SoC	Standardbehandling
VOD	Venookklusiv leversygdom

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Vedligeholdelsesbehandling af myelomatose	7
1.3.1 Behandling med Bespona	7
1.3.2 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	15
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	15
3.2.3 Usikkerhed af resultaterne	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater	18
4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne	18

5 Diskussion	19
---------------------	-----------

6 referencer	20
---------------------	-----------

Bilag 1	21
----------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Pfizer
Handelsnavn:	Besponsa
Generisk navn:	Inotuzumab ozogamicin
Indikation:	Voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle akut lymfatisk leukæmi, der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosom-positiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst én tyrosinkinasehæmmer.
ATC-kode:	L01XC26

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig rapport færdig:	15-03-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	64 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Besponsa er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer. Pfizer (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Besponsa og har den 10.01.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Besponsa som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Besponsa som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Besponsa med behandling med intensiv kemoterapi (SoC).

1.2 Patientpopulation

ALL er en kræftform i de lymfocytproducerende celler. Blandt voksne er ca. 75 % af tilfældene B-celle ALL (1). B-celle ALL er i næsten alle tilfælde positiv for antigenet CD22 (2). Hos 20-40 % af voksne patienter med B-celle ALL findes en særlig kromosomforandring, der kaldes et Philadelphiakromosom. Denne forandring er forbundet med dårligere prognose (2,3).

Blandt voksne (≥ 18 år) er incidensen af ALL 5,7/1.000.000 pr. år med 25-30 nye tilfælde om året i Danmark (4,5). Det skønnes, at antallet af voksne med refraktær eller recidiverende B-ALL i Danmark er 5-10 om året (6).

Målet med behandlingen af B-celle ALL er at opnå remission og forlænge overlevelsen med færrest mulige bivirkninger. Såfremt der opnås remission, kan patienterne tilbydes allogen stamcelletransplantation (HSCT), hvilket er en potentiel kurativ behandling (7).

Behandling af refraktær eller recidiverende B-celle ALL består af yderligere intensiv kemoterapi, såfremt patienten kan tåle det. Der anvendes forskellige regimer:

- A) For personer, der kan tolerere kemoterapi og har primær refraktær ALL:
 - Mitoxantron og højdosis cytarabin eller
 - FLAG-Ida (fludarabin, cytarabin, G-CSF og idarubicin) eller
 - GIMEMA (idarubicin og cytarabin)

- B) For personer, der kan tolerere kemoterapi og har recidiv
 - Ved sent recidiv kan patienten stadig være sensitiv for det primære regime
 - I øvrige tilfælde benyttes
 - Hvis den primære behandling var hyper-CVAD
 - o Mitoxantron og højdosis cytarabin eller
 - o FLAG-Ida eller
 - o Mito-FLAG eller
 - o GIMEMA
 - Hvis den primære behandling var NOPHO-08
 - o FLAG-Ida eller

1.3 Vedligeholdelsesbehandling af akut lymfatisk leukæmi

1.3.1 Behandling med Besponsa

Indikation

Besponsa er indiceret til voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer.

Virkningsmekanisme

Inotuzumab ozogamicin er et anti-CD22-calicheamicinkonjugat. Det består af et monoklonalt antistof, der binder til CD22 på B-cellens overflade, kombineret med et celletoksisk stof, calicheamicin. Når inotuzumab ozogamicin bindes til kræftcellen, internaliseres stoffet, og calicheamicin bliver frigjort og ødelægger cellen.

Dosering

For patienter, hvor intentionen er at foretage en efterfølgende stamcelletransplantation, er den anbefalede varighed af behandlingen to cyklusser. En tredje cyklus kan overvejes, hvis en sådan patient efter to cyklusser ikke opnår komplet remission (CR) eller komplet remission med inkomplet hæmatologisk respons (CRi) og ingen minimal residual disease.

For patienter, der ikke skal undergå en efterfølgende stamcelletransplantation, kan der gives op til 6 cyklusser. Dog bør patienter, der ikke opnår CR/CRi indenfor 3 cyklusser, ikke modtage yderligere cyklusser.

I den første cyklus er den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin til alle patienter 1.8 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²). Den første cyklus har en varighed på 3 uger, men kan forlænges til 4 uger i fald patienten opnår CR eller CRi og/eller for at give tid til restitution.

Efterfølgende cyklusser har en varighed på 4 uger. Den anbefalede dosis af inotuzumab ozogamicin er 1.5 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.5 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²) for patienter, der opnår CR/CRi. For patienter, der ikke opnår CR/CRi, er doseringen 1.8 mg/m² per cyklus, givet som 3 doser på henholdsvis Dag 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²) og 15 (0.5 mg/m²)

1.3.2 Komparator

Medicinerådet har defineret komparator som en kombination af kemoterapibehandlinger, der afspejler dansk praksis (SoC), og hvor hovedparten af patienterne har modtaget FLAG-Ida eller et tilsvarende intensivt kemoterapiregime.

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Besponsa sammenlignet med SoC for følgende population:

- Voksne med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL der kan behandles med kurativ intention. Patienter med Philadelphiakromosompositiv ALL skal have oplevet behandlingssvigt med kemoterapi og mindst en tyrosinkinasehæmmer

1.5 Tidshorisont

Medicinerådet har defineret, at merværdien som udgangspunkt vurderes over en tidshorisont på 36 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Besponsa med en kombination af højdosis kemoterapibehandlinger (SoC) for voksne patienter med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention.

2.1 Model, metode og forudsætninger

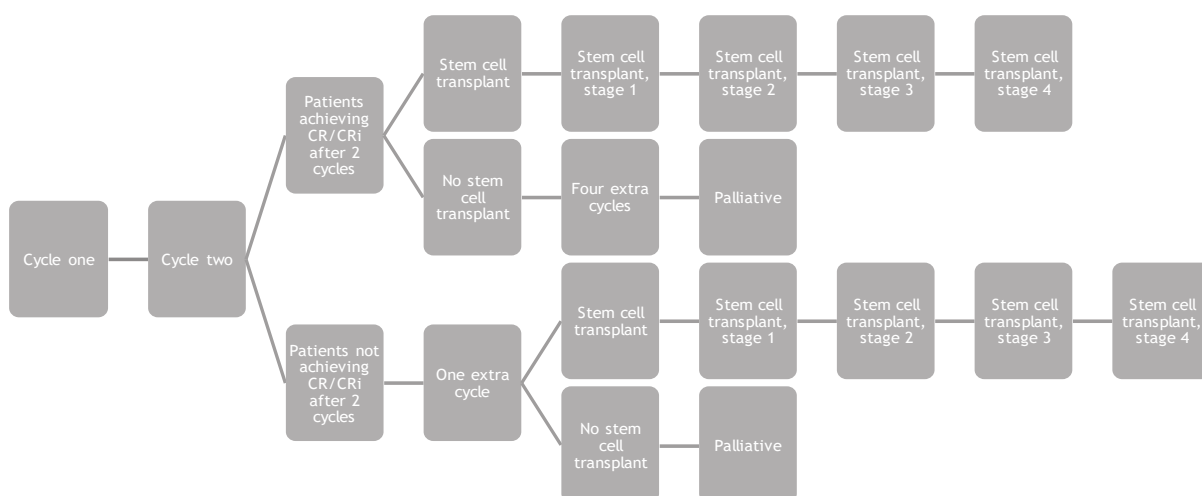
2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model for behandling af patienter i den nævnte population.

Modellen er opbygget ud fra et teoretisk behandlingsforløb for en patient med recidiverende eller refraktær CD22-positiv B-celle ALL, der kan behandles med kurativ intention. Modellen illustreres i figur 1 og 2.

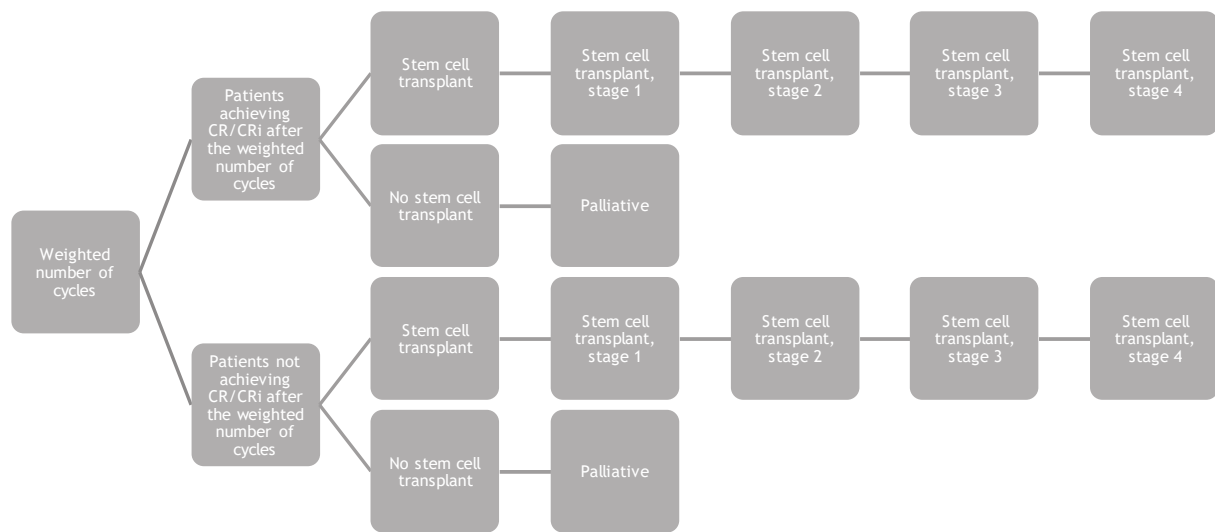
I modellen antages det, at alle patienter i et givent behandlingsstadium får det maksimale antal mulige behandlingscykluser knyttet til dette stadium. Dvs. at eksempelvis vil patienter i interventionsarmen, som opnår CR/Cri, men som efterfølgende ikke modtager HSCT, alle modtage 6 behandlingscykluser med Besponsa. Modellen indeholder desuden stadiet mortalitet (ikke illustreret), som er et muligt udfaldsrum for alle de viste stadier.

Figur 1 Behandlingsforløb for Besponsa



Kilde: Ansøgers illustration

Figur 2 Behandlingsforløb for SoC



Kilde: Ansøgers illustration

Ansøger har anvendt effektdata fra safety populationen i INO-VATE 1022 (8) til at estimere transitionssandsynligheden i interventionsarmen og komparatorarmen for at gå til hvert af de fire udfaldsrum:

- CR/Cri opnås, og patienten modtager efterfølgende HSCT
- CR/CRi opnås, og patienten modtager efterfølgende palliativ behandling
- CR/CRi opnås ikke, og patienten modtager efterfølgende HSCT
- CR/CRi opnås ikke, og patienten modtager efterfølgende palliativ behandling

Mortalitetsdata er hentet fra på Intention-to-treat (ITT) populationen i INO-VATE 1022, og mortalitetsraten er estimeret per 28 dages cyklus. Den udregnede mortalitetsrate er tilføjet til hver 28 dages cyklus, og reducerer således over tid andelen af patienter i et givent stadie. Patienter kan kun ophøre med det illustrerede behandlingsforløb pga. død.

Amgros' vurdering

Amgros mener ikke, at modellen afspejler det sædvanlige sygdomsforløb for en patient med ALL, da der i praksis vil være andre årsager til ophør af behandling end død, f.eks. sygdomsprogression og bivirkninger. Den valgte tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingens længde for Besponsa og SoC understøttes ikke af klinisk dokumentation, og er blot et teoretisk scenarie, hvor det antages, at alle levende patienter i modellen modtager det maksimale antal cyklusser i det givne behandlingsstadie. Modellen resulterer således i behandlingens længder, der afviger betydeligt fra behandlingens længden i INO-VATE 1022. Anvendelsen af mortalitet i modellen er ligeledes ikke hensigtsmæssig, da mortalitetsraten antages at være ens for alle fire illustrerede udfaldsrum. Amgros mener ikke det er plausibelt at mortalitetsraten f.eks. er ens for hhv. patienter som har opnået CR/Cri og efterfølgende fået stamcelletransplantation, og patienter som ikke opnår CR/Cri og er i palliativ behandling. Anvendelsen af mortalitet i ansøgers model resulterer samtidig i resultater, der ikke stemmer overens med resultaterne i INO-VATE 1022.

Amgros mener den mest retvisende tilgang til at estimere behandlingens længden per patient er, at anvende det gennemsnitlige antal behandlingscyklusser per patient i safety populationen i INO-VATE 1022. Således inkluderes alle mulige udfald, inkl. CR/CRi, progression, bivirkninger, og død, i estimatet. I mangel på time-to-event-data for de forskellige stadier, mener Amgros ikke at mortalitet kan inkluderes i modellen på en meningsfuld vis. Mortalitet vil dog have meget lille betydning for de inkrementelle omkostninger, når modellen kun baseres på follow-up-perioden.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros udarbejder derfor i stedet en alternativ model, og anvender denne som sin hovedanalyse.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorizonten i analysen er 36 måneder. Omkostninger er diskonteret med en faktor på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor.

Tidshorizonten stemmer ligeledes overens med tidshorizonten defineret i Medicinrådets protokol.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

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

Lægemiddelomkostninger

For SoC-armen er behandlingsomkostningerne baseret på et vægtet gennemsnit af andelen af patienter fra INOVATE 1022, som modtog hvert kemoterapiregime, hhv: FLAG, cytarabin og mitoxantron (CM), og højdosis cytarabin (HIDAC). Fordelingen mellem de tre lægemiddelregimer er baseret på INOVATE 1022, og fremgår af tabel 3.

Tabellen nedenfor illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP (november 2017)

Lægemiddel	Pakningsstørrelse	Pris (DKK)	Kilde	
InO	1mg hætteglas	1	77.880,00	Medicinpriser.dk (Bespona)
Fludarabin	50mg hætteglas	1	1310,10	Medicinpriser.dk (Fludarabinphosphat "Actavis")
Cytarabin	1g/10ml hætteglas	1	95,00	Medicinpriser.dk (Cytarabin "Accord")
	2g/20ml hætteglas	1	145,00	Medicinpriser.dk (Cytarabin "Accord")
G-CSF	600µg/ml sprøjte (0,5ml)	5	300,00	Medicinpriser.dk (Accofil)
	960µg/ml sprøjte (0,5ml)	5	380,00	Medicinpriser.dk (Accofil)
Mitoxantron	10mg/5ml hætteglas	5	7.780,00	Medicinpriser.dk (Mitoxantron "Ebewe")
	20mg/10ml hætteglas	5	15.042,00	Medicinpriser.dk (Mitoxantron "Ebewe")

Ansøgers estimerede behandlingslængde per patient fremgår af tabel 2.

Tabel 2 Gennemsnitlig behandlingslængde per patient

Lægemiddel	Cykusser per patient
Besponsa	3,12
SoC	3,39

Doseringen for de inkluderede lægemiddelregimer er hentet fra INO-VATE 1022.

Ansøger antager, at patienterne kun modtager hele hætteglas, og at der ikke er vial-sharing.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Besponsa og nuværende SoC skal indgives intravenøst under administrering af sundhedspersonale med erfaring inden for anvendelse af cancerbehandling og i omgivelser, hvor genoplivningsfaciliteter er umiddelbart tilgængelige. Til at estimere administrations- og monitoreringsomkostningerne for de to behandlingsarme, har ansøger anvendt det gennemsnitlige antal indlæggelsesdage per patient for hver behandlingsarm i INO-VATE 1022. Ansøger antager, at patienter i begge behandlingsarme indlægges under behandlingen i første cyklus, og behandlingen i efterfølgende cyklusser foregår ambulant. Antal ambulante besøg per cyklus er baseret på lægemidlernes SPC'er. Ansøger har anvendt taksten DRG, 1720 til at taksere den stationære behandling, og har tillagt en langliggertakst på 2.012 DKK per sengedag der overstiger trippunktet for taksten. Ambulante besøg takseres med taksten DG30L.

Tabel 3 Administrations- og monitoreringsomkostninger

Behandling	Andel af patienter som modtager behandling	Ambulante besøg/ indlæggelsesdage cyklus 1	Ambulante besøg/ indlæggelsesdage per efterfølgende cyklus	Omkostninger cyklus 1 (DKK)	Omkostninger per efterfølgende cyklus (DKK)
Besponsa	100%	25,7 indlæggelsesdage	3 besøg per cyklus	70.917	5.673
SoC	FLAG	29 indlæggelsesdage	28 besøg per cyklus	77.557	52.948
	CM		7 besøg per cyklus	77.557	13.237
	HIDAC		6 besøg per cyklus	77.557	11.346

Omkostninger til HSCT

Til at estimere omkostningerne for en stamcelletransplantation har ansøger anvendt taksten DRG 2628. Omkostninger knyttet til opfølgning efter HSCT er udledt fra et UK studie (NHS Blood and Transplant, 2014) omregnet til DKK (9). Omkostningerne opsummeres i tabel 4, og opdeles i omkostninger til proceduren og omkostninger knyttet til opfølgning i de første 6 måneder, 6-12 måneder og 12-24 måneder efter HSCT.

Tabel 4 Omkostninger til HSCT

Type af omkostning	Omkostninger (DKK)	Kilde
Omkostninger til HSCT	399.269	DRG 2628
Post-HSCT måned 0-6	239.302	NHS Blood and transplant (2014) konverteret til DKK (9)
Post-HSCT måned 6-12	164.384	
Post-HSCT måned 12-24	118.622	

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkninger i modellen.

Palliativ behandling

Til at estimere omkostningerne for patienter i palliativ behandling, dvs. behandling efter ophør af behandling med Besponsa eller SoC for patienter som ikke har modtaget en HSCT, har ansøger anvendt UK data (University of Kent, 2014)(10), omregnet til DKK, hvor det estimeres at omkostninger ved palliativ behandling er 260 DKK per dag. Omkostningerne dækker over hospitalsbehandling, ambulante besøg, hospice, hjemmepleje etc.

Patientomkostninger

Patientomkostninger er inkluderet i modellen. Ansøger antager, at hver sengedag varer 7,4 timer og hver ambulante besøg i gennemsnit varer 2 timer, inkl. transporttid. Tidsforbruget er værdisat til 182,72 DKK per time, og transportomkostningerne er værdisat til 100 DKK per besøg.

Amgros' vurdering

Lægemediomkostninger

De inkluderede regimer i SoC-armen i ansøgers model stemmer ikke helt overens med dansk klinisk praksis, jf. Medicinrådets protokol. Denne begrænsning kan dog tilskrives studiedesignet for INO-VATE 1022. Amgros mener, at ansøgers tilgang er den mest optimale, da den kliniske effekt af regimerne i Medicinrådets protokol ikke vurderes i INO-VATE 1022. Valget har dog lille betydning for resultatet af den økonomiske analyse.

Behandlingslængden i ansøgers analyse (det maksimale tilladte antal doser i det givne behandlingsstadium fratrukket mortalitet) understøttes ikke af de kliniske data, og tilgangen overestimerer med stor sandsynlighed lægemiddelomkostningerne for både Besponsa og SoC. Amgros anvender i stedet den gennemsnitlige behandlingslængde for Besponsa og SoC i INO-VATE 1022 (safety) i modellen, ca. 2,8 cyklusser for Besponsa og ca. 1,2 cyklusser for SoC.

Administrations- og monitoreringsomkostninger

Amgros har forhørt sig med kliniske eksperter, der vurderer, at hovedparten af patienter der modtager Besponsa, vil blive indlagt under første cyklus, da man endnu ikke har erfaring med lægemidlet. De vurderer, at efterfølgende cyklusser med Besponsa potentielt kan gives ambulant, hvis der ikke opstår komplikationer. De vurderer samtidig, at en del af patienterne der modtager SoC vil blive indlagt under alle cyklusser, mens de resterende patienter kan behandles semiambulant i hele behandlingsforløbet. Amgros vurderer på denne baggrund, at det overordnet set er rimeligt at antage, at patienter i begge behandlingsarme indlægges under første behandlingscyklus, hvilket også understøttes af det relativt høje antal indlæggelsesdage i INO-VATE 1022. Amgros vurderer dog, at der er betydelig usikkerhed forbundet med ansøgers antagelser for alle efterfølgende cyklusser. På grund af den korte behandlingsvarighed i SoC-armen, har tilgangen dog meget lille betydning for resultatet.

Omkostninger til HSCT

Amgros mener, at ansøgers antagelser omkring omkostninger til HSCT virker rimelige. Omkostningerne forbundet med HSCT-opfølgninger er forbundet med en del usikkerhed, da de er baseret på data fra UK. Der findes ingen studier, der estimerer omkostningerne forbundet med HSCT-opfølgning i en dansk kontekst, hvorfor Amgros mener, at tilgangen er rimelig. Amgros har dog konverteret estimererne til 2017/2018 priser ved anvendelse af Danmarks Statistiks Forbrugerprisindeks (11).

Omkostninger til bivirkninger

Amgros er uforstående over for hvorfor ansøger hverken har taget stilling til bivirkningerne for de to behandlingsarme eller inkluderet omkostningerne i modellen. Amgros har inkluderet bivirkninger af Grad ≥ 3 , som opstod hos ≥ 5 % af patienterne i hvert behandlingsarm. Frekvenserne er hentet fra INO-VATE 1022. Amgros har også inkluderet graft-versus host disease (GvHD) i modellen, da det er en kendt uønsket hændelse som følge af HSCT. Eftersom INO-VATE 1022 kun redegør for dødsfald som følge af GvHD, har Amgros anvendt data fra Kiehl et al, 2004 (12). Det antages at GvHD er en konsekvens af HSCT, og at incidensen af GvHD ikke er behandlings-specifik. Incidensraten fra Kiehl et al., 2004 (11,34%) anvendes således både i Besponsa- og SoC-armen.

Enhedsomkostningerne for bivirkninger er primært baseret på takssystemet 2017 samt Rigshospitalets Labportal (Klinisk biokemisk afdeling 2017) (13). Omkostninger til at behandle venookklusiv leversygdom (VOD) og GvHD er hentet fra ekstern litteratur. En klinisk ekspert har bekræftet over for Amgros, at svær VOD i Danmark behandles med defibrotid i henhold til internationale rekommandationer. Behandlingsomkostningerne til defibrotid er estimeret ud fra dosering i SPC'et, gennemsnitsvægt i INO-VATE 2011 samt AIP på defibrotid (14) (641.000 DKK). Til at estimere omkostningerne til stationær behandling af VOD har Amgros anvendt to kilder fra hhv. Skotland og England. Den ene kilde er ansøgningen for Defibrotid til SMC (2014) (15), hvor omkostningerne til hospitalsbehandling af svær VOD estimeres. Den anden kilde er et studie udført af NHS England, der estimerer indlæggelsesdage som følge af svær VOD og de dertilhørende omkostninger. Amgros har konverteret begge estimerer til 2017/2018 priser og anvendt gennemsnittet af de to estimerer (315.000 DKK).

Enhedsomkostningerne for GvHD er hentet fra et fransk studie, som rapporterer omkostningerne associeret med GvHD og efterfølgende infektioner (bakterie, svampe og vira) (16). Her estimeres omkostningerne til €20.000-€30.000 per transplantation. Amgros har anvendt gennemsnittet af de to estimerer, omregnet det til DKK og konverteret det til 2017/2018 priser.

Overførbare af estimererne for hospitalsomkostninger til VOD og GvHD til en dansk kontekst er forbundet med betydelig usikkerhed, da studierne ikke er baseret på danske forhold. Estimaternes betydning belyses derfor i en følsomhedsanalyse.

Bivirkningerne og deres enhedsomkostninger fremgår af bilag 1.

Omkostninger til palliativ behandling

Amgros har ekskluderet omkostninger til palliativ behandling i sin hovedanalyse, da de ikke kan implementeres på en meningsfuld vis i den udarbejdede model. Dette har imidlertid meget lille betydning for resultatet af analysen.

Patientomkostninger

Amgros vurderer at de inkluderede antagelser for omkostningerne til patienttid virker rimelige.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 830.000 DKK for Bespona sammenlignet med SoC.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder.

Tabel 5 Resultat af ansøgers hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Bespona	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	805.010	57.107	747.903
Hospitalsomkostninger*	372.629	266.498	106.131
Patientomkostninger	37.243	61.926	-24.683
Totale omkostninger	1.214.882	385.531	829.351

* Administration- og monitoreringsomkostninger, omkostninger til HSCT og omkostninger til palliativ behandling.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

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

- *Gennemsnitlig behandlingstid fra INO-VATE 1022 anvendes*
- *Mortalitet og dertilhørende omkostninger er ekskluderet*
- *Omkostninger til palliativ behandling ekskluderet*
- *Omkostninger til bivirkninger er inkluderet*

Amgros' analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 1.025 mio. DKK for Bespona sammenlignet med SoC.

Meromkostninger skyldes primært prisen på Bespona, men omkostninger til HSCT og bivirkninger post-HSCT påvirker også resultatet betydeligt.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 6.

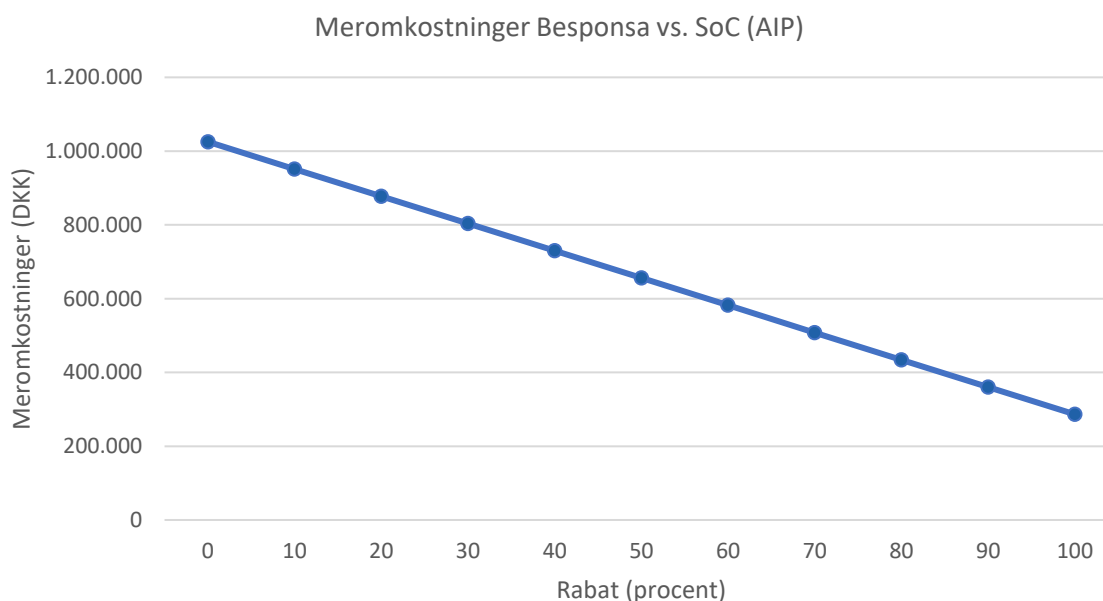
Tabel 6 Resultat af Amgros' hovedanalyse, gns. omkostninger per patient, DKK, diskonterede tal, AIP

	Besponsa	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	738.921	18.637	720.284
Administrations- og monitoreringsomkostninger	80.287	88.224	-7.946
Omkostninger til HSCT	451.642	208.335	243.307
Bivirkningsomkostninger under behandling	45.242	38.228	7.014
Bivirkningsomkostninger post-HSCT	81.290	13.735	67.555
Patientomkostninger	37.154	41.937	-4.784
Totale omkostninger	1.434.526	409.096	1.025.430

3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Besponsa har på meromkostningerne, har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer.

Figur 3 Gns. meromkostninger per patient ved % prisrabat (AIP)

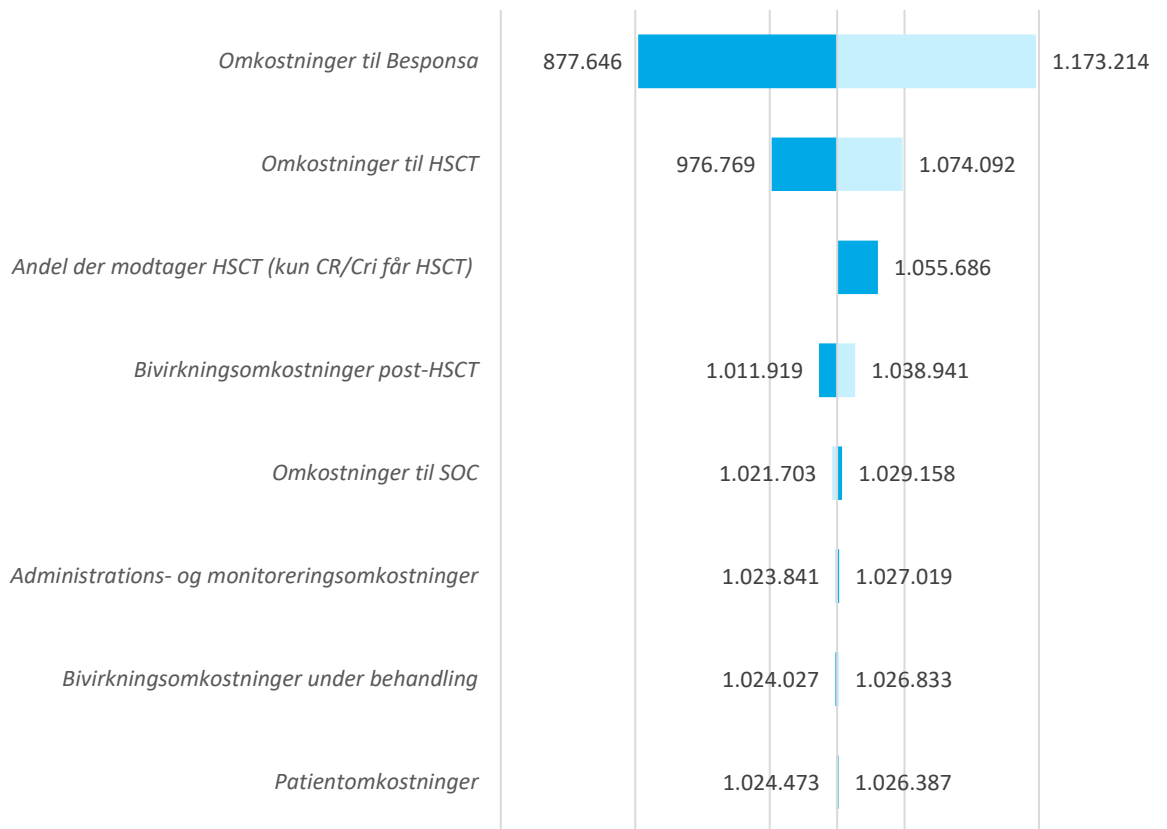


3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af ændring i centrale antagelser i hovedanalysen. Analyserne varierer hver parameter anvendt i hovedanalysen en ad gangen med en specifik værdi, og måler betydningen af dette for resultaterne. Alle analyserne er envejs følsomhedsanalyser, hvilket vil sige, at kun én parameter ændres ad gangen, mens de andre parametre holdes konstante. For parameteren "andel der modtager HSCT (kun CR/Cri får HSCT) har Amgros kun anvendt ét alternativt scenarie, hvor der udelukkende inkluderes patienter som har modtaget HSCT som følge af CR/Cri. Alle resterende parametre i analysen varieres med $\pm 20\%$.

Amgros har illustreret resultaterne i et tornado-diagram, hvor parametrene er sorteret efter størrelsen af ændringen i resultatet (figur 4).

Figur 4 Tornado-diagram der illustrerer følsomheden af meromkostningerne for ændringer i parametrene i Amgros' hoved-analyse



3.2.3 Usikkerhed af resultaterne

Der er relativt stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger i denne analyse, da ændringer i behandlingens længde for Bespona og omkostninger til HSCT påvirker resultatet betydeligt. Meromkostningerne for Bespona er dog i alle scenarier høje.

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 estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Fagudvalget har estimeret, at den ansøgte indikation omfatter ca. 5-10 nye patienter per år. Ansøger antager, at incidensraten vil være 5 patienter per år, og antager, at 100 % af patienterne vil modtage vedligeholdelsesbehandling med Besponsa, hvis Besponsa anbefales som standardbehandling og 10 % af patienterne (afrundet til 1 patient) vil modtage Besponsa, hvis Besponsa ikke anbefales som standardbehandling.

Tabel 7 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales IKKE som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Besponsa	5	5	5	5	5	1	1	1	1	1
SoC	0	0	0	0	0	4	4	4	4	4

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at estimerterne er plausible.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen med undtagelse af patientomkostninger.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af nedenstående tabel.

Tabel 8 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3
Anbefales	3,3	1,8	1,5
Anbefales ikke	1,6	0,5	0,3
Totale budgetkonsekvenser	1,7	1,3	1,2

4.2 Amgros' estimater

Amgros mener ikke at ansøgers metode til at estimere budgetkonsekvenserne kan anvendes, og den resulterer i ikke-plausible estimater. Metoden underestimerer budgetkonsekvenserne, og det er ligeledes ikke plausibelt at budgetkonsekvenserne vil blive reduceret i år 2 og 3, når patientoptaget holdes konstant. Amgros har derfor udarbejdet sin egen analyse. Amgros har anvendt ansøgers estimat for patientantallet, men antager at 0 % af patienterne vil modtage Besponsa, hvis Besponsa ikke anbefales som standardbehandling.

4.2.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Tabel 9 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, MIO. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	6,7	7,0	7,0	7,0	7,0
Anbefales ikke	1,7	1,8	1,8	1,8	1,8
Totale budgetkonsekvenser	5,0	5,2	5,2	5,2	5,2

Med de indlagte antagelser vil steady-state opnås allerede i år 2, hvor budgetkonsekvenserne vil være ca. 5 mio. DKK per år. Budgetkonsekvenserne er usikre og forenkede.

4.2.2 Følsomhed af budgetkonsekvenserne

Budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Besponsa er relativt begrænsede, hvilket skyldes det lave patientantal. Amgros har blot lavet en enkelt scenarieanalyse, hvor der antages en årlig incidensrate på 10 patienter og der forventes et 100 % optag af Besponsa ved en anbefaling og 0 % optag af Besponsa uden en anbefaling. I dette scenarie er budgetkonsekvenserne ved steady state ca. 10 mio. DKK per år.

5 DISKUSSION

Behandling med Besponsa er forbundet med høje meromkostninger sammenlignet med SoC.

Meromkostningerne er primært drevet af prisen på Besponsa, og meromkostningerne er derfor også meget følsomme over for behandlingens længde af Besponsa. Omkostninger til HSCT og bivirkninger post-HSCT har også relativt stor betydning for størrelsen af samlede meromkostninger, hvilket kan tilskrives, at en større andel af patienter i Besponsa-armen modtager efterfølgende HSCT sammenlignet med patienter i SoC-armen. Administrations- og monitoreringsomkostninger, bivirkninger under behandling, og patientomkostninger har mindre betydning for resultatet.

En stor begrænsning ved det kliniske studie (INO-VATE 1022), som danner grundlaget for den sundhedsøkonomiske model er, at behandlingsregimerne i SoC-armen ikke er direkte sammenlignelige med dansk standardbehandling. Hvis effekten af behandlingsregimerne i dansk standardbehandling afviger fra effekten observeret for SoC-armen i INO-VATE 1022, vil dette have betydning for de økonomiske estimater. Omkostningerne for behandlingsregimerne i SoC-armen i modellen er dog meget begrænsede og desuden sammenlignelige med omkostningerne for nuværende dansk standardbehandling.

6 REFERENCER

1. Al Ustwani O, Gupta N, Bakhribah H, Griffiths E, Wang E, Wetzler M. Clinical updates in adult acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2016 Mar;99:189–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26777876>
2. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016;91(11):1645–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.010>
3. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2016 Sep;27(suppl 5):v69–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056999>
4. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW, Birgens H. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark. A national population-based retrospective study on acute lymphoblastic leukaemia in Denmark 1998–2008. *Br J Haematol* [Internet]. 2012 Apr;157(1):97–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22233128>
5. Ostgard L, Nørgaard JM, Raaschou-Jensen K, Pedersen RS, Rønnev-Jessen D, Trøllund Pedersen P, et al. The Danish National Acute Leukemia Registry. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2016 Oct;Volume 8:553–60. Available from: <https://www.dovepress.com/the-danish-national-acute-leukemia-registry-peer-reviewed-article-CLEP>
6. Dansk Akut Leukæmi Database Årsrapport 2015. 2015.
7. Jensen MK, Nielsen OJ, Birgens H, Holm MS, Jensen P, Dimitrijevic A. Rekommandation for diagnostik , behandling og efterkontrol af akut myeloid leukæmi (AML). *Akut Leukæmi Gruppen i Danmark*. 2013;1–13.
8. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(8):740–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1509277>
9. UK Stem Cell Transplant Oversight Committee. Unrelated Donor Stem Cell Transplantation in the UK. 2014;(November):92.
10. University of Kent. Unit Costs of Health & Social Care 2014. 2014.
11. Danmarks Statistik. Forbrugerprisindeks [Internet]. 2018. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/priser-og-forbrug/forbrugerpriser/forbrugerprisindeks>
12. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: No difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2816–25.
13. Region Hovedstaden. Rigshospitalets metodeliste - klinisk biokemisk afdeling [Internet]. 2017. Available from: <http://labportal.rh.dk/Metodeliste.asp>
14. European Medicines Agency. SmPC Defitelio.
15. Drug A, Consortium SM. defibrotide, 80mg/mL, concentrate for solution for infusion (Defitelio®) SMC No. (967/14) Gentium GmbH 09. 2014;(May):1–11.
16. Espérou H, Brunot A, Roudot-Thoraval F, Buzyn A, Dhedin N, Rio B, et al. Predicting the costs of allogeneic sibling stem-cell transplantation: Results from a prospective, multicenter, French study. *Transplantation*. 2004;77(12):1854–8.

BILAG 1

Tabel 10 Inkluderede bivirkninger i modellen

Uønsket hændelse	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Trombocytopeni	9.515	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017 og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi
Febril neutropeni	42.916	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017
Neutropeni	8.923	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017, og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi, og Medicinpriser.dk
Leukopeni	8.923	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017, og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi, og Medicinpriser.dk
Anæmi	6.215	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017 og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi
Lymphopeni	8.923	Sundhedsdatastyrelsen: Takstsystem 2017, og Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi, og Medicinpriser.dk
VOD (under treatment)	641.386	INO-VATE 1022, SmPC Defitelio, og Medicinpriser.dk
VOD (post-HSCT)	956.130	INO-VATE 1022, SmPC Defitelio, Medicinpriser.dk, SMC ansøgning, og NHS-studie konverteret til 2017/2018 priser
GvHD (post-HSCT)	274.630	Espérou et al. (2004) konverteret til 2017/2018 priser

