
XELJANZ (TOFACITINIB)

REUMATOID ARTRIT

AMGROS 2. november 2017

Resumé

Baggrund

Tofacitinib er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis, hvor anden DMARD-behandling har haft utilstrækkelig effekt eller har medført uacceptable bivirkninger, som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Analyse

I analysen estimeres omkostningerne forbundet med behandling med tofacitinib til fire populationer:

- P1: Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- P2: Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.
- P3: Patienter i monoterapi med moderat til svær RA, hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- P4: Patienter i monoterapi med moderat til svær RA hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

For patienter i P1 sammenlignes tofacitinib med infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab og adalimumab. For patienter i P2 sammenlignes tofacitinib med rituximab, abatacept og tocilizumab. For patienter i P3 sammenlignes tofacitinib med etanercept, certolizumab og adalimumab. For patienter i P4 sammenlignes tofacitinib med tocilizumab.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Lægges AIP til grund for lægemiddelomkostninger, er tofacitinib forbundet med de laveste samlede behandlingsomkostninger i P1, P3 og P4. Af behandlingsalternativerne for P2 er de samlede behandlingsomkostninger forbundet med behandling med tofacitinib stort set på niveau med behandling med rituximab, som her er billigste alternativ.

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

Amgros vurderer, at anbefaling af tofacitinib som standardbehandling kan medføre en mindre nettobesparelse.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med tofacitinib er forbundet med omkostninger (ved AIP) på niveau, med de andre billigste alternativer. Dette gælder uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af recidiverende reumatoid artrit	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
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	12
Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i kombinationsbehandling (P1)	12
Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i kombinationsbehandling (P2)	13
Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i monoterapi (P3)	13
Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i monoterapi (P4)	14
Sensitivitetsanalyser	15

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	17
---	-----------

4. Diskussion	20
----------------------	-----------

Referencer	21
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Pfizer
Handelsnavn:	Xeljanz
Generisk navn:	Tofacitinib
Indikation:	Reumatoid artrit
ATC-kode:	L04AA29

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgro:	28-07-2017
Endelig rapport færdig:	02-11-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	97 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgro vurderer at estimater og antagelser er acceptable.	

Priser

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

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

1. BAGGRUND

Tofacitinib er godkendt af Europakommissionen til behandling af reumatoid artrit (RA). Pfizer er markedsføringsstilladelsesindehaver af tofacitinib og har den 12. juli 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af tofacitinib som standardbehandling af RA på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Pfizer har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af RA i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af tofacitinib som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med tofacitinib med behandling med hhv. infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab, adalimumab, rituximab, abatacept (sc. og iv.) og tocilizumab (sc. og iv.).

1.2 Patientpopulation

RA forekommer globalt, men med geografisk og etnisk variation. I en nyere populationsbaseret dansk undersøgelse er incidensen mellem 32 og 35 pr. 100.000, og er størst hos kvinder (Medicinrådet, 2017). Sygdommen kan debutere i alle aldre, men typisk i 40- til 60-års alderen. I Dansk Reumatologisk kvalitets- og forsknings Database (DANBIO) var der ved udgangen af 2016 registreret 29.000 patienter med RA, hvoraf 5.400 var i biologisk behandling (Medicinrådet, 2017).

En opgørelse fra DANBIO fra 2015 viste at 76 % af patienter, der starter i biologisk behandling blev behandlet i kombination med methotrexat. Antallet af bionaive patienter (patienter der ikke før har været i biologisk behandling for RA) anslås i opgørelsen at være 500 om året. Desuden anslås det at ca. 20 % af patienterne i biologisk behandling hvert år vil skifte til en anden biologisk behandling svarende til 973 patienter på tidspunktet for opgørelsen i 2015. Opgørelsen viste, at 19 % af alle patienterne i behandling med biologiske DMARD'er blev behandlet i monoterapi, hvoraf 70 % var initieret ved monoterapi som bionaive patienter og 30 % havde været i kombinationsbehandling med methotrexat før skiftet til monoterapi (RADS, 2017).

Medicinrådet har defineret fire populationer, som er identiske med populationerne defineret i behandlingsvejledningerne fra RADS. Amgros har på baggrund af ovenstående estimeret størrelserne på de definerede patientpopulationer nedenfor.

TABEL 1: POPULATIONER OG ESTIMEREDE POPULATIONSTØRRELSER

	Kombinationsbehandling	Monobehandling
Bionaive	P1 380 patienter (76% af 500)	P3 120 patienter (24% af 500)
Switch	P2 793 patienter (81,5% af 973)	P4 180 patienter (18,5 % af 973)

1.3 Behandling af recidiverende reumatoid artrit

Behandling med tofacitinib

Indikation

Moderat til svær aktiv reumatoid artrit, hvor anden DMARD-behandling har haft utilstrækkelig effekt eller har medført uacceptable bivirkninger, som monoterapi eller i kombination med methotrexat.

Virkningsmekanisme

Janus Kinase inhibitor.

Dosering

Tofacitinib administreres oralt som en 5 mg tablet to gange dagligt.

Komparator

Medicinerådet har defineret infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab, adalimumab, rituximab, abatacept (sc. og iv.) og tocilizumab (sc. og iv.) som komparatorer i sammenligningen med tofacitinib.

TABEL 2: KOMPARATORER FORDELT PÅ DEFINEREDE POPULATIONER

Patienter i kombinationsbehandling		Patienter i monoterapi	
Bionaive patienter P1	Skiftepatienter P2	Bionaive patienter P3	Skiftepatienter P4
Infliximab iv.	Rituximab iv.	Etanercept sc.	Tocilizumab sc.
Etanercept sc.	Abatacept sc.	Certolizumab sc.	Tocilizumab iv.
Golimumab sc.	Abatacept iv.	Adalimumab sc.	
Certolizumab sc.	Tocilizumab sc.		
Adalimumab sc.	Tocilizumab iv.		

1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA, som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- Patienter i kombinationsbehandling med methotrexat med moderat til svær RA med inadækvat respons til csDMARD og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.
- Patienter i monoterapi med moderat til svær RA, hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som endnu ikke har modtaget biologisk behandling.
- Patienter i monoterapi med moderat til svær RA hvor behandling med methotrexat ikke er en mulighed, og som har oplevet svigt af TNF-alfahæmmer.

1.5 Tidshorisont

Jævnfør Medicinerådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med tofacitinib og de listede komparatorer over en tidshorisont på 12 måneder.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med tofacitinib med behandling med hhv. infliximab, etanercept, golimumab, certolizumab, adalimumab, rituximab, abatacept (sc. og iv.) og tocilizumab (sc. og iv.). Analysen vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser er baseret på AIP, men Amgros opnår rabatter på samtlige lægemidler, der indgår i analysen. Dette betyder, at analysens resultater ikke afspejler de reelle omkostninger, regionerne har ved indkøb af lægemidlerne. Den anbefaling om ibrugtagning som standardbehandling, som Amgros udarbejder på vegne af Medicinrådet, beror på faktiske aftalepriser og ikke AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Pfizer har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med tofacitinib og komparatorerne over 12 måneder. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger til anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet og patient- og transportomkostninger inkluderes.

Da overlevelse ikke er en faktor, der varierer på tværs af behandlingerne, er analysen en simpel opgørelse af omkostningerne forbundet med behandlingen. De gennemsnitlige omkostninger estimeres på baggrund af en række estimerede ressourceforbrug og værdisætning af dette ressourceforbrug.

Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne, forskelle i administrationsomkostninger på tværs af peroral, subkutan og intravenøs administration samt omkostninger forbundet med patienttid og transport. Analysen inkluderer ikke bivirkningsrelaterede omkostninger da disse antages, at være ens på tværs af lægemidlerne.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at det anvendte analyseperspektiv, tidshorisont og overordnede modeltilgang er acceptabelt.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan Pfizer har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, transport og patient- og pårørendetid. Omkostninger til monitorering af behandlingen og behandling af eventuelle bivirkninger antages ens på tværs af tofacitinib og komparatorerne.

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriser er AIP.

Doseringen af lægemidlerne tager udgangspunkt i behandling af en standardpatient, som er defineret i seneste behandlingsvejledning fra RADS. Her antages en gennemsnitlig patient at veje 73,9 kg. Beregning af den samlede dosering af lægemidlerne og de heraf følgende omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne over 52 uger, er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 3: BEREGNING AF LÆGEMIDDELOMKOSTNINGERNE FORBUNDET MED FORSKELLIGE BEHANDLINGSREGIMER

Behandlingsregime	Tofaciti- nib po.	Infliximab iv.	Adalimu- mab sc.	Certolizu- mab sc.	Etaner- cept sc.	Golimu- mab sc.	Tocilizu- mab sc.	Tocilizu- mab iv.	Rituximab iv.	Abatacept sc.	Abatacept iv.
Styrke	5 mg	100 mg	40 mg	200 mg	50 mg	50 mg	162 mg	400 mg	500 mg	125 mg	250 mg
Enhed	Tablet	Hætteglas	Sprøjte/ pen	Sprøjte	Sprøjte	Sprøjte	Sprøjte	Hætteglas	Hætteglas	Sprøjte	Hætteglas
Antal doser pr. 52 uger	730	6,75	26	29	52	13	52	13	4	52	14
Dosis per administration	5	6	40	200	50	50	162	8	1000	125	750
Dosisdefinition	mg	mg/kg	mg	mg	mg	mg	mg	mg/kg	mg	mg	mg
Forbrugte enheder pr. 52 uger	730	29,9295	26	29	52	13	52	26	8	52	42
Pris pr. enhed, AIP, kr. ¹	109,11	2.420,00	4.074,70	3.652,50	1.752,87	8.425,95	1.824,82	4.841,14	9.300,45	1.995,46	2.626,16
Lægemeddelomkostninger over 52 uger for gennemsnitlig patient, AIP, kr. ¹	79.647	72.429	105.942	105.923	91.149	109.537	94.891	125.870	74.404	103.764	110.299

¹ Medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Doseringen er i tråd med lægemidlernes SmPC og seneste behandlingsvejledning fra RADS. Amgros vurderer derfor at doseringen og beregningen af lægemiddelomkostningerne er acceptabelt.

Administration

Omkostningerne forbundet med administration af intravenøse og subkutane/orale formuleringer antages i analysen at være forskellige, men subkutane biologiske DMARDs og tofacitinib antages kun at afvige ved, at patienterne har brug for træning ved selvinjektion, hvilket ikke er nødvendigt med et lægemiddel som tofacitinib med peroral administration.

Generel patientuddannelse ved start af behandling antages ens på tværs af tofacitinib og komparatorerne.

Omkostningerne forbundet med administration af lægemidlerne er baseret på et dansk mikroomkostningsstudie fra KORA (Jakobsen, Rasmussen, & Kjellberg, 2015). Formålet med studiet var at estimere den gennemsnitlige omkostningsforskel mellem intravenøs og subkutan administration. Studiet er baseret på data fra fire danske klinikker indsamlet gennem interviews. Pfizer anvender den gennemsnitlige forskel på intravenøs og subkutan administration fundet i studiet. Studiet undersøger ikke de samlede omkostninger ved administrationen, men de meromkostninger der er forbundet med intravenøs administration sammenlignet med subkutan administration. Pfizer antager i analysen, at subkutan og peroral administration er forbundet med de samme omkostninger undtaget en enkeltomkostning, som dækker træning af selvinjektion. Pfizer antager derfor på baggrund af KORAs studie at hver intravenøs administration betyder 943 kr. i meromkostninger sammenlignet med peroral administration. Pfizer antager at træningen af selvinjektion er forbundet med en engangsomkostning på 340 kr., som skal betragtes som en meromkostning for subkutane behandlingsregimer sammenlignet med peroral administration af tofacitinib.

Pfizer har i tillæg til basecase estimatet, som er refereret ovenfor, angivet et lavt og et højt estimat for alle anvendte enhedsomkostninger. Disse estimater bygger ligeledes på KORAs studie og tager udgangspunkt i den medvirkende afdeling med hhv. lavest og højest ressourceforbrug. Disse estimater anvendes i en sensitivitetanalyse, hvis resultater præsenteres senere i afrapporteringen.

Behandling med tofacitinib kan i nogle tilfælde medføre forhøjet LDL. Pfizer medtager derfor omkostninger til co-medicinering med atorvastatin, som en del af administrationsomkostningerne.

TABEL 4: ENHEDSOMKOSTNINGER TIL ESTIMERING AF FORSKELLE I ADMINISTRATIONSOMKOSTNINGER

Omkostningselement	Enhed	Base-case, kr.	Lavt estimat, kr.	Højt estimat, kr.	Kilde
iv. meromkostning sammenlignet med peroral administration	Pr. iv. administration	922,66	641,78	1.237,13	(Jakobsen, Rasmussen, & Kjellberg, 2015)
sc. træning af selvinjektion	Pr. patient	340,31	272,25	363,00	(Jakobsen, Rasmussen, & Kjellberg, 2015)
Atorvastatin 10 mg OD	Pr. uge	3,57	3,57	3,57	www.medicinpriser.dk

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af administrationsomkostningerne er acceptable. Det bemærkes dog, at de enhedsomkostninger til personaleomkostninger, der anvendes i KORAs rapport, adskiller sig fra Amgros' vejledning for værdisætning af enhedsomkostninger. Ændringen af disse enhedsomkostninger vil dog kun have en marginal betydning for analysens samlede resultater.

Patienttid og transport

Pfizer definerer omkostninger forbundet med patienttid som den tid patienter bruger på intravenøs infusion, den tid patienten monitoreres efter en intravenøs behandling og den tid patienten bruger på transport til og fra behandling.

Infusionstiden for infliximab iv., tocilizumab iv., rituximab iv. og abatacept iv. stammer fra produkternes SmPC. Der er taget udgangspunkt i den tid en behandlingserfaren patient bruger på infusionen. Som for enhedsomkostningerne relaterede til administration af lægemidlet er der udover et basecase estimat angivet et lavt og højt estimat. Disse estimater anvendes i en sensitivitetanalyse, hvis resultater præsenteres senere i afrapporteringen.

TABEL 5: ANTAGELSER OM PATIENTTID PR. INFUSION, TIMER

Behandlingsregime	Basecase	Lavt estimat	Højt estimat	Kilde
Infliximab iv.	2,00	1,00	3,00	Remsima SmPC
Tocilizumab iv.	1,00	1,00	1,00	RoActemra SmPC
Rituximab iv.	1,96	1,96	3,81	Mabthera SmPC
Abatacept iv.	0,50	0,50	0,50	Orencia SmPC

Pfizer antager, at en gennemsnitlig patient, uanset valg af behandling, vil have fire ambulante besøg på hospitalet om året. I sensitivitetanalysen varieres disse mellem 3 og 6 besøg. Pfizer antager ligeledes, at patienterne i gennemsnit bruger 20 minutter i klinikken i alt pr. besøg. I sensitivitetanalysen varieres disse mellem 15 og 45 minutter pr. besøg.

For at undgå dobbelttælling af tid i ambulatoriet til kontrol og infusionstid antager Pfizer, at for behandlinger, der kræver mere end de gennemsnitlige fire ambulante kontrolbesøg om året tælles patienttiden ikke med for disse, da det antages, at kontrollen er inkluderet i infusionstiden for disse besøg. Behandling med rituximab kræver fire årlige infusioner, men Pfizer antager, at kun to af de fire nødvendige kontrolbesøg kan klares i forbindelse med infusionerne, da infusionerne med rituximab gives i en serie af to med to uger imellem infusionerne (behandling dag 1 og 14).

Pfizer antager, at rejsetiden i forbindelse med hvert besøg på hospitalet er på 30 minutter. I sensitivitetanalysen varieres denne mellem 15 minutter og 1 time. Patienter i intravenøs behandling antages at have deres regelmæssige kontrolbesøg i forbindelse med en infusion. Pfizer antager at patienten har en gennemsnitlig samlet transportafstand på 28 km pr. besøg, hvilket er i tråd med Amgros retningslinjer.

TABEL 6: ANTAGELSER OM ANTAL AMBULANTE BESØG PÅ HOSPITALET OG PATIENTTID

Omkostningselement	Enhed	Basecase	Lavt estimat	Højt estimat	Kilde
Antal ambulante besøg	Pr. 52 uger	4,00	3,00	6,00	Antagelse
Patienttid, timer	Pr. besøg	0,33	0,25	0,50	Antagelse
Transporttid, timer	Pr. besøg	0,50	0,25	1,00	Antagelse
Transport, km	Pr. besøg	28,00	28,00	28,00	AMGROS vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger

Pfizer anvender i tråd med Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger 3,53 kr./km til værdisætning af transport og 180 kr./time til værdisætning af patienttid.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at Pfizers antagelser om patienttid er underbygget på en tilfredsstillende måde. Værdisætningen af patienttid og transport er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros vurderer på denne baggrund, at patienttid og transport er acceptabelt opgjort og værdisat.

2.2 Resultater

Som beskrevet i ovenstående afsnit, mener Amgros i store træk, at analysen er fornuftigt opbygget, og estimerer af ressourceforbrug og værdisætning af dette er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model.

Medicinerådet har som tidligere nævnt defineret fire populationer:

- P1: Bionaive patienter i kombinationsbehandling
- P2: Skiftepatienter i kombinationsbehandling
- P3: Bionaive patienter i monoterapi
- P4: Skiftepatienter i monoterapi

Den eneste forskel i de økonomiske analyser af hver enkelt population er hvilke komparatorer tofacitinib sammenlignes med. Behandling med tofacitinib af patienter i P1 sammenlignes med infliximab iv., etanercept sc., certolizumab sc., adalimumab sc. og golimumab sc. Behandling med tofacitinib af patienter i P2 sammenlignes med rituximab iv., tocilizumab sc., tocilizumab iv., abatacept sc. og abatacept iv. Behandling med tofacitinib af patienter i P3 sammenlignes med etanercept sc., certolizumab sc. og adalimumab sc. Behandling med tofacitinib af patienter i P4 sammenlignes med tocilizumab sc. og tocilizumab iv.

Resultaterne af analyserne for de enkelte populationer præsenteres enkeltvis i det følgende. Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau. Amgros har aftaler om rabatter på en række af de analyserede lægemidler. Derfor afspejler analysen på AIP-niveau ikke regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidlerne vil prisforskellene, som er illustreret i det følgende, ikke afspejle de faktiske prisforskelle, som ville se markant anderledes ud, såfremt opgørelsen byggede på aftalepriser. Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i kombinationsbehandling (P1)

Resultatet af omkostningsanalysen for bionaive patienter i kombinationsbehandling er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med tofacitinib er lavest af alle sammenlignede behandlinger. Omkostningerne er dog meget tæt på de omkostninger, der er forbundet med behandling med infliximab iv.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med infliximab forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne.

TABEL 7: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR BIONAIVE PATIENTER I KOMBINATIONSBEHANDLING (P1), KR.

Behandling	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Administrations- omkostninger	Patient- omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Infliximab, iv.	72.429	6.228	3.705	82.362	1.534
Etanercept, sc.	91.149	340	995	92.485	11.656
Certolizumab, sc.	105.923	340	995	107.258	26.430
Adalimumab, sc.	105.942	340	995	107.278	26.449
Golimumab, sc.	109.537	340	995	110.873	30.045

Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i kombinationsbehandling (P2)

Resultatet af omkostningsanalysen for skiftepatienter i kombinationsbehandling er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med rituximab er lavest af alle sammenlignede behandlinger. Omkostningerne forbundet med behandling med hhv. tofacitinib og rituximab iv. er dog meget tæt på hinanden.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med rituximab forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne. Lægemiddelomkostninger i forbindelse med behandling med tofacitinib er de næstlaveste af alternativerne.

TABEL 8: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR SKIFTEPATIENTER I KOMBINATIONS-BEHANDLING (P2), KR.

Behandling	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Administrations- omkostninger	Patient- omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Rituximab, iv.	74.404	3.691	2.285	80.380	-449
Tocilizumab, sc.	94.891	340	995	96.226	15.398
Abatacept, sc.	103.764	340	995	105.099	24.271
Abatacept, iv.	110.299	12.917	3.904	127.120	46.291
Tocilizumab, iv.	125.870	11.995	4.795	142.659	61.831

Resultat af omkostningsanalyse for bionaive patienter i monoterapi (P3)

Resultatet af omkostningsanalysen for bionaive patienter i monoterapi er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med tofacitinib er lavest af alle sammenlignede behandlinger. Behandling med etanercept, er den behandling med de næstlaveste samlede omkostninger.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med tofacitinib forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne.

TABEL 9: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR BIONAIVE PATIENTER I MONOTE-RAPI (P3), KR.

Behandling	Lægemiddel- omkostninger, AIP	Administrations- omkostninger	Patient- omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Etanercept, sc.	91.149	340	995	92.485	11.656
Certolizumab, sc.	105.923	340	995	107.258	26.430
Adalimumab, sc.	105.942	340	995	107.278	26.449

Resultat af omkostningsanalyse for skiftepatienter i monoterapi (P4)

Resultatet af omkostningsanalysen for skiftepatienter i monoterapi er illustreret i tabellen nedenfor. Analysen viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med tofacitinib er lavest af alle sammenlignede behandlinger.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostningerne er behandling med tofacitinib forbundet med de laveste omkostninger af alternativerne.

TABEL 10: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER FOR SKIFTEPATIENTER I MONOTERAPI (P4), KR.

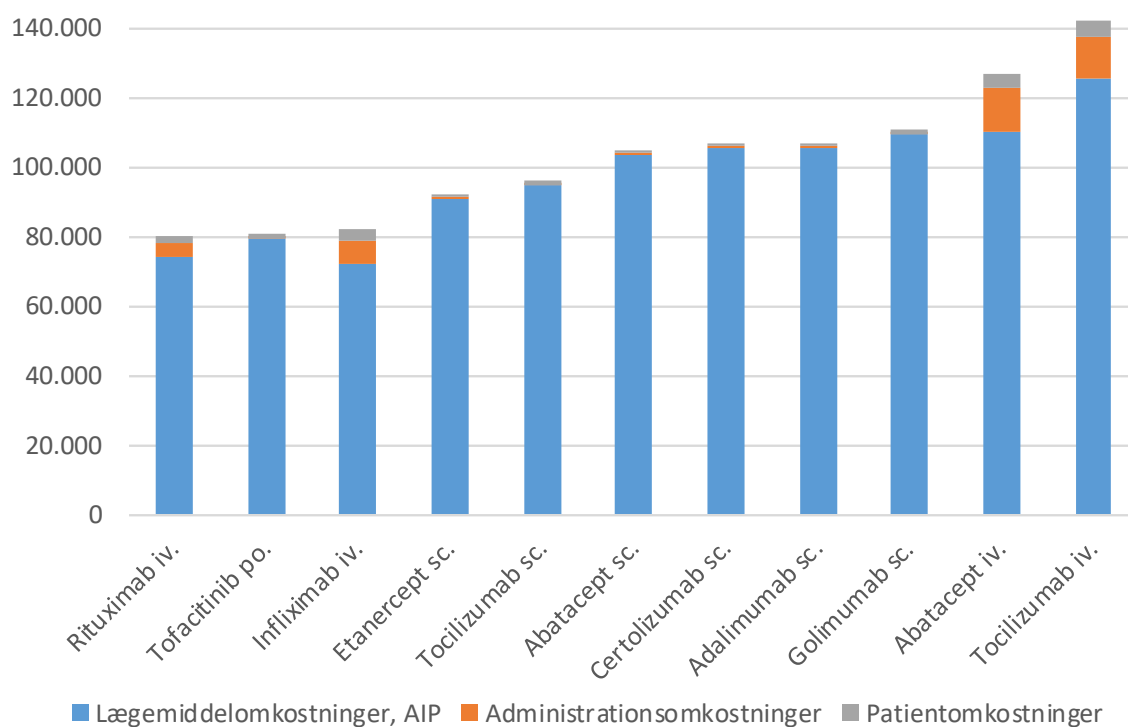
Behandling	Lægemiddel-omkostninger, AIP	Administrations-omkostninger	Patient-omkostninger	Samlede omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	79.647	186	995	80.828	
Tocilizumab, sc.	94.891	340	995	96.226	15.398
Tocilizumab, iv.	125.870	11.995	4.795	142.659	61.831

Sammenfatning

Lægges AIP til grund for lægemiddelomkostninger, er tofacitinib forbundet med de laveste samlede behandlingsomkostninger i P1, P3 og P4. Af behandlingsalternativerne for P2 er de samlede behandlingsomkostninger forbundet med behandling med tofacitinib stort set på niveau med behandling med rituximab iv., som her er billigste alternativ.

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

FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER PR. ÅR, KR.



Sensitivitetsanalyser

Pfizer har som tidligere nævnt udarbejdet en sensitivitetsanalyse, der påviser hvordan lave og høje estimater for administrationsomkostninger og patientomkostninger i form af tid til behandling og transport påvirker analysens resultater.

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af bionave patienter i kombinationsbehandling (P1). I basecase analysen er tofacitinib forbundet med en smule lavere samlede omkostninger end infliximab. Anvendes et lavt estimat for administrations- og patientomkostningerne viser resultaterne at behandling med infliximab er forbundet med en anelse lavere omkostninger.

TABEL 11: SENSITIVITETSANALYSE (P1), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Infliximab, iv.	82.362	1.534	78.947	1.452	86.307	4.261
Etanercept, sc.	92.485	11.656	91.988	11.588	93.725	11.679
Certolizumab, sc.	107.258	26.430	106.761	26.362	108.499	26.453
Adalimumab, sc.	107.278	26.449	106.781	26.381	108.518	26.472
Golimumab, sc.	110.873	30.045	110.376	29.977	112.113	30.067

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af skiftepatienter i kombinationsbehandling (P2). I basecase-analysen er tofacitinib forbundet med en smule højere samlede omkostninger end infliximab. Anvendes et højt estimat for administrations- og patientomkostningerne viser resultaterne at behandling med tofacitinib er forbundet med en anelse lavere omkostninger.

TABEL 12: SENSITIVITETSANALYSE (P2), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlingsomkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Rituximab, iv.	80.380	-449	79.001	-1.398	84.130	2.084
Tocilizumab, sc.	96.226	15.398	95.729	15.330	97.467	15.421
Abatacept, sc.	105.099	24.271	104.603	24.203	106.340	24.294
Abatacept, iv.	127.120	46.291	122.557	42.158	132.782	50.736
Tocilizumab, iv.	142.659	61.831	138.423	58.023	147.917	65.871

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af bionave patienter i monoterapi (P3).

Sensitivitetsanalyserne viser at tofacitinib er billigste alternativ uanset, hvilket estimat for administration- og patientomkostninger, der vælges.

TABEL 13: SENSITIVITETSANALYSE (P3), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlings-omkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlings-omkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlings-omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Etanercept, sc.	92.485	11.656	91.988	11.588	93.725	11.679
Certolizumab, sc.	107.258	26.430	106.761	26.362	108.499	26.453
Adalimumab, sc.	107.278	26.449	106.781	26.381	108.518	26.472

Tabellen nedenfor illustrerer hvilken betydning et hhv. lavt og højt estimat af administrations- og patientomkostninger betyder for resultaterne for behandling af skiftepatienter i monoterapi (P4). Sensitivitetsanalyserne viser at tofacitinib er billigste alternativ uanset, hvilket estimat for administration- og patientomkostninger, der vælges.

TABEL 14: SENSITIVITETSANALYSE (P4), KR.

Behandling	Basecase		Lavt estimat		Højt estimat	
	Behandlings-omkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlings-omkostninger	Inkrementelle omkostninger	Behandlings-omkostninger	Inkrementelle omkostninger
Tofacitinib, po.	80.828		80.399		82.046	
Tocilizumab, sc.	96.226	15.398	95.729	15.330	97.467	15.421
Tocilizumab, iv.	142.659	61.831	138.423	58.023	147.917	65.871

Sensitivitetsanalyserne illustrerer helt overordnet, at administrations- og patientomkostninger påvirker de samlede resultater i mindre grad. Da den samlede behandlingspris på tværs af alle alternativer, i meget høj grad udgøres af lægemiddelprisen, er analysens resultater ubetinget mest følsom overfor prisniveauet på lægemidlerne.

Infliximab, abatacept og tocilizumab doseres vægtafhængigt. Pfizer har medsendt en sensitivitetsanalyse, der tydeliggør konsekvenserne af patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger. Da analysens resultater i høj grad er afhængig af lægemiddelomkostningerne, vil patientens vægt have betydning for de samlede behandlingsomkostninger for behandling med infliximab, abatacept og tocilizumab. Da den gennemsnitlige patientvægt Pfizer anvender i analysen, stammer fra RADS behandlingsvejledningen, mener Amgros dog ikke, der er grund til eksplicit at illustrere resultaterne ved forskellig vægt.

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i 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.

Budgetkonsekvensanalysen tager udgangspunkt i populationsdata fra DANBIO fra 2015. Som tidligere refereret anslås antallet af bionaive patienter (patienter der ikke før har været i biologisk behandling for RA) til at være 500 om året. Desuden anslås det, at ca. 20 % af patienterne i biologisk behandling hvert år vil skifte til en anden biologisk behandling svarende til 973 patienter på tidspunktet for opgørelsen 2015.

Pfizer estimerer på baggrund af DANBIO sponsorrapport fra 3. kvartal 2016 at de 500 bionaive patienter og 973 skiftepatienter fordeler sig som illustreret i tabellen nedenfor. Fordelingen af de i alt 1.473 patienter på de forskellige behandlingsregimer, kan betragtes som fordeling af patienterne såfremt tofacitinib ikke anbefales som standardbehandling.

TABEL 15: ESTIMERING AF NUVÆRENDE PATIENTPOPULATION

Behandling	Bionaive patienter	Skiftepatienter	Total
Total	500	973	1.473
Tofacitinib, po.			
Infliximab, iv.	29%	5%	193
Etanercept, sc.	40%	79%	971
Adalimumab, sc.	1%	1%	13
Certolizumab, sc.	6%	3%	53
Golimumab, sc.		1%	8
Abatacept, sc.	4%	3%	51
Tocilizumab, sc.	13%	5%	120
Tocilizumab, iv.			0
Rituximab, iv.	6%	4%	64
Abatacept iv.			0
Total	100%	100%	1.473

Ovenstående fordeling af patienter anvendes altså i budgetkonsekvensanalysen i det tilfælde tofacitinib ikke anbefales som standardbehandling.

Pfizer har indsendt en budgetkonsekvensanalyse med to mulige scenarier i tilfælde af at tofacitinib anbefales som standardbehandling.

I begge scenarier antager Pfizer, at eftersom den eksisterende rekommandation fra RADS fastsætter, at infliximab og etanercept skal anvendes som førstevalg, vil tofacitinib kun blive brugt til patienter, som i øjeblikket tilbydes et af de andre behandlingsregimer.

Første scenarie om optag af tofacitinib i budgetkonsekvensanalysen kaldes *SC optag*. I dette scenarie antages det, at alle patienter (både bionaive og skifte), som ikke behandles med infliximab eller etanercept og som i øjeblikket tilbydes et subkutant behandlingsregime, med anbefaling af tofacitinib af Medicinrådet i stedet vil blive behandlet med tofacitinib.

Andet scenarie om optag af tofacitinib i budgetkonsekvensanalysen kaldes *Alle optag*. I dette scenarie antages det, at alle patienter (både bionaive og skifte), som ikke behandles med infliximab eller etanercept, med anbefaling af tofacitinib af Medicinrådet i stedet vil blive behandlet med tofacitinib.

Det antages, at alle patienter behandles i den fulde tidshorisont, hvilket vil sige 12 måneder. Til beregning af budgetkonsekvenserne anvendes de samme enhedsomkostninger, herunder AIP som mål for lægemiddelprisen, og antagelser, som i omkostningsanalysen af den gennemsnitlige behandlingsomkostning pr. patient.

I tabellen nedenfor er resultaterne af budgetkonsekvensanalysen præsenteret. Antallet af patienter i forskellige behandlingsregimer i de tre scenarier 1) tofacitinib anbefales ikke, 2) tofacitinib anbefales og scenariet *SC optag* og 3) tofacitinib anbefales og scenariet *Alle optag*, er præsenteret i venstre del af tabellen. I højre del af tabellen er de samlede behandlingsomkostninger ved hvert af de tre scenarier illustreret.

TABEL 16: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF TOFACITINIB TIL STANDARDBEHANDLING

Behandling	Antal patienter			Samlede omkostninger, kr.		
	Tofacitinib anbefales ikke	Tofacitinib anbefales <i>SC optag</i>	Tofacitinib anbefales <i>Alle optag</i>	Tofacitinib anbefales ikke	Tofacitinib anbefales <i>SC optag</i>	Tofacitinib anbefales <i>Alle optag</i>
Total	1.473	1.473	1.473			
Tofacitinib, po.	0	245	308	0	20.061.228	25.311.102
Infliximab, iv.	193	193	193	16.683.210	16.683.210	16.683.210
Etanercept, sc.	971	971	971	91.025.921	91.025.921	91.025.921
Adalimumab, sc.	13	0	0	1.429.754	0	0
Certolizumab, sc.	53	0	0	5.712.562	0	0
Golimumab, sc.	8	0	0	847.272	0	0
Abatacept, sc.	51	0	0	5.403.309	0	0
Tocilizumab, sc.	120	0	0	11.726.869	0	0
Tocilizumab, iv.	0	0	0	0	0	0
Rituximab, iv.	64	64	0	5.383.233	5.383.233	0
Abatacept iv.	0	0	0	0	0	0
Total	1.473	1.473	1.473	138.212.131	133.153.592	133.020.233
Årlig budgetkonsekvens					-5.058.540	-5.191.899

Tofacitinib er forbundet med lignende eller lavere omkostninger for alle behandlingsmuligheder, som i øjeblikket tilbydes i senere behandlingslinjer. Resultatet af budgetkonsekvensanalysen betyder derfor, at i begge scenarier for optag af tofacitinib, *SC optag* og *Alle optag*, vil anbefaling af tofacitinib være forbundet med en samlet årlig besparelse på ca. 5 mio. kr.

Ser man udelukkende på lægemiddelomkostninger, viser budgetkonsekvensanalysen, at en anbefaling af tofacitinib kan betyde en årlig besparelse på hhv. 5 mio. kr. ved scenariet *SC optag* og 4,7 mio. kr. ved scenariet *Alle optag*.

Amgros' vurdering af budgetkonsekvensanalysen

Pfizer har taget udgangspunkt i populationsstørrelserne fra DANBIO, der er refereret i behandlingsvejledningen fra RADS. Fordelingen af patienter på nuværende behandlingsregimer bygger ligeledes på tal fra DANBIO, som må betragtes som værende en valid kilde. Amgros vurderer på denne baggrund, at antagelsen om fordelingen af patienter er plausibel.

Amgros vurderer, ligesom Pfizer, at det er usandsynligt at tofacitinib, ved en anbefaling som standardbehandling, vil tage markedsandele fra de eksisterende førstevalgsbehandlinger infliximab og etanercept. Amgros vurderer, at antagelsen om at alle (*Alle optag*), eller næsten alle (*SC optag*), patienter, der ikke modtager behandling med førstevalgsbehandlinger vil modtage behandling med tofacitinib, virker en anelse optimistisk. Dog illustrerer scenarierne den sandsynlige maksimale betydning for budgetterne, som en anbefaling af tofacitinib vil have, indtil en revision af behandlingsvejledningen og evt. ændrede rekommandationer. Amgros vurderer derfor at de udarbejdede budgetkonsekvenser afdækker de potentielle budgetkonsekvenser ved anbefaling af tofacitinib tilstrækkeligt. Amgros vurderer ligeledes at de potentielle budgetkonsekvenser ved anbefaling af tofacitinib vil være begrænsede, da det er sandsynligt, at tofacitinib ikke vil kannibalisere mindre omkostningstunge alternativeres markedsandele.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Nuværende og fremtidige rabatter på tofacitinib og komparatorerne, vil derfor have en stor betydning for hvilke behandlinger, der vil være forbundet med de laveste omkostninger.

Amgros vurderer, at estimeringen af behandlingsomkostninger er forbundet med en relativt lav grad af usikkerhed, da de samlede behandlingsomkostninger i altovervejende grad udgøres af lægemiddelomkostningerne. Da lægemiddelomkostningerne, udover rabatter, knytter sig til behandlingens længde, som er defineret i Medicinrådets protokol til ét år, vurderer Amgros altså, at der er tale om relativt sikre estimater.

Analysen af meromkostninger sker over et 12 måneders tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at Pfizer har indsendt en tilfredsstillende analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient i behandling med tofacitinib sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med komparatorerne. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af tofacitinib som standardbehandling på en tilfredsstillende måde.

REFERENCER

- Jakobsen, M., Rasmussen, S. R., & Kjellberg, J. (2015). *Forskelle i omkostninger ved administrering af biologiske lægemidler - et casestudie inden for gastroenterologien*. København: KORA.
- Medicinrådet. (2017). *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af tofacitinib til behandling af reumatoid artrit*.
- Pfizer. (2017). *XELJANZ total cost and budget impact analysis - Application for the Medicine Council June 2017*.
- RADS. (2017). *Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targetterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA)*.

