
RURIOCTOCOG ALFA PEGOL (ADYNOVI)

TIL BEHANDLING AF HÆMOFILI A

AMGROS 30 august 2018

OPSUMMERING

Baggrund

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Shire/Baxalta.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) for patienter i alderen ≥ 12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). I analysen sammenlignes behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) med efmoctocog alfa (Elocta).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta).

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er forbundet med de samme gennemsnitlige omkostninger per patient som efmoctocog alfa (Elocta), når der tages udgangspunkt i doseringsforholdet 1:1.

Amgros vurderer, at Adynovi ikke vil være forbundet med budgetkonsekvenser.

Konklusion

Overordnet vurderer Amgros, at behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er forbundet med de samme gennemsnitlige omkostninger per patient som efmoctocog alfa (Elocta) ved brug af dosisforholdet 1:1. Resultatet er dog meget følsomt over for ændringer i doseringen.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
rFVIII	rekombinant faktor VIII-produkt
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC	Summary of product characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.2.1 Nuværende behandling	6
1.3.1 Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	6
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 Omkostninger	8

3 Resultater	10
3.1 Ansøgers hovedanalyse	10
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	10
3.3 Amgros' hovedanalyse	11

4 Budgetkonsekvenser	11
-----------------------------	-----------

5 Diskussion	11
---------------------	-----------

6 referencer	12
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Shire/Baxalta
Handelsnavn:	Adynovi
Generisk navn:	rurioctocog alfa pegol
Indikation:	Behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og op efter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).
ATC-kode:	B02BD02

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	01-06-2018
Endelig rapport færdig:	30-08-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	90 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

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

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Shire/Baxalta (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og har den 30.05.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig 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 med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) til patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII, eller patienter hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid (1) i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) med behandling med efmoctocog alfa (Elocta).

1.2 Patientpopulation

Hæmofili A er medfødt mangel på koagulationsfaktor VIII (FVIII). Patienter med svær hæmofili A vil typisk blive diagnosticeret omkring etårsalderen, hvor de begynder at få spontane led- og muskelblødninger. Hæmofili A inddeles i tre sværhedsgrader: mild, moderat og svær. Ved mild og moderat hæmofili A vil blødninger primært opstå i forbindelse med traumer og kirurgi. Ved svær hæmofili vil gentagne ledblødninger medføre svære ledforandringer og invaliditet (1,2).

Behandlingen af hæmofili A varetages af de to hæmofilicentre i hhv. Aarhus og København. I 2016 har centrene registreret i alt 388 patienter med hæmofili A, hvoraf de 132 var i profylaktisk behandling, og de 256 modtog behandling efter behov (on-demand) (1).

1.2.1 Nuværende behandling

Hæmofili A behandles med et rekombinant faktor VIII-produkt (rFVIII) iht. til den gældende RADS behandlingsvejledning fra november 2016 og lægemiddelrekommandation opdateret i februar 2018 (1,3).

Specifikt for gruppen af patienter, som oplever gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger på et 1. valgs præparat eller har vanskelig veneadgang, kan man overveje skift til efmoctocog alfa (Elocta), som er et rFVIII med forlænget halveringstid (ca. 19 timer vs. 8-15 timer for andre rFVIII-præparater).

Man kan dosere efmoctocog alfa (Elocta) hver 3-5. dag i stedet for som ved standard rFVIII-præparater hver 2-3. dag. Alternativt kan man fastholde dosis og intervaller og opnå en højere dalværdi (1,3).

1.3.1 Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi)

Indikation

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er godkendt til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter i alderen 12 år og opefter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

Virkningsmekanisme

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er et rFVIII-præparat med forlænget halveringstid. Præparatet er videreudviklet fra det aktive stof octocog alfa i præparatet Advate, hvor man har konjugeret molekylet til polyethylenglycol (PEG). Pegyleringen medfører en forlænget halveringstid.

Dosering

Profylaksedosis er ifølge produktresuméet behandling med infusion af 40-50 IE/kg to gange ugentligt i intervaller på 3-4 dage (4).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret efmoctocog alfa (Elocta) 50 IE/kg hver 5. dag (svarende 70 IE/uge) (5).

Medicinrådet har i deres vurderingsrapport for den kliniske merværdi angivet, at rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og efmoctocog alfa (Elocta) sammenlignes i dosisforholdet 1:1.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoctocog alfa (Elocta) for følgende population:

- Patienter (>12 år) med gentagne dokumenterede gennembrudsblødninger ved profylakse med et 1. valgs rFVIII eller patienter, hvor der er vanskelig veneadgang (skift på lægefaglig indikation) jf. RADS anbefaling for rFVIII-præparater med forlænget halveringstid (1) samt ansøgers tilkendegivelse i den foreløbige ansøgning for rurioctocog alfa pegol (Adynovi).

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet har defineret, at merværdien baseres på en tidshorisont på minimum 6 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) med behandling med efmoroctocog alfa (Elocta) for patienter i alderen ≥ 12 år med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvor rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignes med efmoroctocog alfa (Elocta).

I analysen sammenlignes de årlige lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling for de to lægemidler.

Andre omkostninger end lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling er ikke inkluderet i analysen.

Amgros' vurdering

For at kunne anvende en omkostningsminimeringsanalyse skal effekt og bivirkningsprofilen for interventionen være mindst lige så god som den for komparator. Amgros mener, baseret på Medicinrådets vurdering, at dette vilkår er opfyldt for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta).

Amgros vurderer, at modellen er acceptabel.

2.1.2 Omkostninger

Indsendt dokumentation

Lægemiddelomkostninger

Alle lægemiddelpriser er hentet fra www.medicinpriser.dk og anvendes på AIP-niveau. Ressourceforbrug (doseringsring) er baseret på doseringen i Medicinrådets protokol, hhv. 40IE/kg 2 gange per uge for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og 50 IE/kg hver 5. dag for efmoroctocog alfa (Elocta) (5).

Til estimering af den årlige dosering for hvert af lægemidlerne har ansøger anvendt medianvægten fra det pivo-tale studie af PROLONG-ATE (6). Denne er 73,0 kg. Gennemsnitsvægten fra studiet er ikke publiceret, men ansøger argumenterer for, at vægten må antages at have lille betydning for omkostningsforskellen mellem de to produkter, da begge doseres efter vægt.

Tabel 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1 Anvendte lægemiddelpriser, AIP

Lægemiddel	Pakningsstørrelse (IE)	AIP (DKK)	AIP per IE (DKK)
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	500	3.535,00	7,07
	1.000	7.070,00	7,07
	2.000	14.140,00	7,07
Efmoroctocog alfa (Elocta)	250	1.767,50	7,07
	500	3.535,00	7,07
	1.000	7.070,00	7,07
	1.500	10.605,00	7,07
	2.000	14.140,00	7,07
	3.000	21.210,00	7,07

Kilde: www.medicinpriser.dk d. 07-05-2018

Amgros' vurdering

Ansøgers dosering i hovedanalysen stemmer overens med doseringen, der fremgår af protokollen for vurderingen af den kliniske værdi af Adynovi (5). I rapporten for Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for Adynovi er den sammenlignede dosis ændret ift. protokollen. Dette betyder således, at lægemidlerne i stedet sammenlignes enhed til enhed (1:1).

Amgros accepterer derfor ansøgers indlagte antagelser, men præsenterer resultaterne baseret på den tilrettede dosering i Amgros hovedanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostning per patient på ca. 270.000 DKK for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) per år.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres herunder i tabel 2.

Tabel 2 Resultat af ansøgers hovedanalyse for patienter, gns. omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi)	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Difference
Dosering per kg per infusion (IE)	40	50	10
Dosering per infusion (IE)	2.920	3.650	-730
Antal infusioner per år	104	73	31
Total dosis (IE)	304.723	266.633	38.090
Årlige omkostninger (DKK)	2.154.391	1.885.092	269.299

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet forskellige scenarieanalyser, hvor den ugentlige dosis for lægemidlerne varierer. Hovedanalysen tager som nævnt udgangspunkt i lavest mulige dosis nævnt i SPC'erne, og ansøger har i tillæg udarbejdet scenarieanalyser for hhv. intervalmidte og højest mulige dosis i SPC'erne. Endvidere har ansøger udarbejdet en analyse på baggrund af den gennemsnitlige dosering i PROLONG-ATE-studiet for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) og A-LONG-studiet for efmoroctocog alfa (Elocta). Ansøger har desuden udarbejdet en analyse, hvor det antages at dosis for efmoroctocog alfa (Elocta) er lig dosis for rurioctocog alfa pegol (Adynovi) i PROLONG-ATE. Resultaterne fremgår af tabel 3.

Tabel 3 Ansøgers følsomhedsanalyser for de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient, per år, DKK, AIP

Følsomhedsanalyser	+/- Omkostninger
SPC laveste ugentlige dosis (ansøgers hovedanalyse)	269.299
SPC intervalmidte	67.325
SPC højeste ugentlige dosis	-448.831
Gennemsnitlig dosis fra kliniske studier	75.404
Én til én dosis	0

3.3 Amgros' hovedanalyse

Eftersom dosis i Medicinrådets vurderingsrapport er ændret til 1:1 mellem Adynovi og Elocta, mener Amgros det mest retvisende er at anvende pris per dosis for de to lægemidler. Som det fremgår af tabel 1 er pris per dosis 7,07 DKK for begge lægemidler, hvorfor der antages ikke at være forskel i behandlingsomkostningerne mellem Adynovi og Elocta ved brug af AIP.

4 BUDGETKONSEKVENSER

Anbefaling af rurioctocog alfa pegol (Adynovi) som mulig standardbehandling vil ikke medføre en udvidelse af patientpopulationen, der kan behandles for Hæmofili A. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) vil således ikke udvide brugen af faktor VIII-præparater, men i stedet konkurrere om det eksisterende marked. Med de nuværende priser på lægemidlerne vil Adynovi således ikke være resultere i en umiddelbar konsekvens for budgetterne.

5 DISKUSSION

Behandling med rurioctocog alfa pegol (Adynovi) er på AIP-niveau forbundet med de samme omkostninger per patient med efmoctocog alfa (Elocta), når doserne sammenlignes 1:1. Resultatet er yderst følsomt over for ændringer i doseringen af lægemidlerne.

6 REFERENCER

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili [Internet]. 2016. Available from: <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Nordic Hemophilia Guidelines [Internet]. 2017. Available from: http://nordhemophilia.org/library/Files/PDFskjol/NordicGuidelinesCongenitalHaemophilia_2017.pdf%0A
3. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili. Gældende fra 1. april 2018. 2018.
4. EMA. SmPC Adynovi [Internet]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004195/WC500243895.pdf
5. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af rurioctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A - 1.0 [Internet]. 2018. Available from: <http://www.medicinraadet.dk/media/7406/protokol-rurioctocog-alfa-pegol-10-bloedersygdom.pdf>
6. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078–85.

