

---

# EMICIZUMAB (HEMLIBRA)

---

HÆMOFILI A UDEN INHIBITOR MOD FAKTOR VIII

# OPSUMMERING

## Baggrund

Emicizumab (Hemlibra) er indiceret til profylaktisk behandling mod blødninger hos patienter med hæmofili A uden faktor VIII-inhibitor. Ca. 132 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med emicizumab (Hemlibra) for patienter uden inhibitor mod FVIII. I analysen sammenlignes behandling med emicizumab (Hemlibra) med octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta) for patienter med hæmofili A uden inhibitor.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for emicizumab (Hemlibra) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med octocog alfa (Kovaltry) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta).

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] mio. DKK over 5 år.

## Konklusion

Behandling med emicizumab (Hemlibra) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta). De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
FVIII	Faktor 8
IE	International Enhed

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med emicizumab (Hemlibra)	6
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	12

---

<b>3 Resultater</b>	<b>13</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.2 Amgros' hovedanalyse	14

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>16</b>
4.1 Ansøgers estimater	16
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	16
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	16
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	18

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>19</b>
---------------------	-----------

  

<b>6 referencer</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche
Handelsnavn:	Hemlibra
Generisk navn:	Emicizumab
Indikation:	Rutineprofylakse hos patienter med svær hæmofili A (FVIII < 1 %) uden faktor VIII aktivitet.
ATC-kode:	B02BX06

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	04-04-2019
Endelig rapport færdig:	04-06-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	61 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Mark Friborg</b> Pernille Winther Johansen Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Louise Greve Dal

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepreiser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Emicizumab (Hemlibra) er indiceret som rutineprofylakse hos patienter med svær hæmofili A (FVIII < 1 %) uden faktor VIII aktivitet. Roche (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af emicizumab (Hemlibra) og har den 04.04.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som standardbehandling på danske hospitaler 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 gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af emicizumab (Hemlibra) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med emicizumab (Hemlibra) med behandling med octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta).

## 1.2 Patientpopulation

Hæmofili A er medfødt mangel på FVIII, som er vigtigt for blodets evne til at koagulere og dermed standse blødninger. Ubehandlet vil manglen på FVIII medføre spontane led- og muskelblødninger, som på sigt medfører svære ledforandringer og invaliditet. Herudover vil blødning ved traume og kirurgi være livstruende.

I 2016 var der registreret i alt 388 patienter med hæmofili A ved de to Hæmofilcentre i hhv. Aarhus og København. Heraf var 132 af patienterne i profylaktisk behandling, mens 256 fik behandling efter behov (on-demand)(1).

## 1.3 Nuværende behandling

Hæmofili A behandles i dag med et rekombinant FVIII-præparat. Patienter med moderat og svær hæmofili tilbydes aktuelt profylaktisk behandling, som omfatter rutinemæssige infusioner af et FVIII-præparat. Valg af præparat sker iht. til Medicinrådets lægemiddelrekommandation fra februar 2018. Man skelner imellem såkaldte standardpræparater og præparater med forlænget halveringstid. Som udgangspunkt anvender man det billigste standard FVIII-præparat. Hvis patienten har vanskelig veneadgang eller har dokumenterede gennembrudsblødninger under behandling med et standard FVIII-præparat, kan man overveje at skifte til et FVIII-præparat med forlænget halveringstid (efmoroctocog alfa)(2). Patienten håndterer selv FVIII-præparatet derhjemme 2-4 gange om ugen afhængigt af, hvilket faktorniveau der tilstræbes hos patienten samt halveringstiden for det anvendte præparat.

## 1.4 Behandling med emicizumab (Hemlibra)

### Indikation

Emicizumab (Hemlibra) er godkendt til rutineprofylakse hos patienter med hæmofili A uden inhibitor mod FVIII. Emicizumab (Hemlibra) kan hverken anvendes on-demand (dvs. behandling kun ved opstået blødning) eller til behandling af blødninger under profylakse med emicizumab (Hemlibra).

### Virkningsmekanisme

Emicizumab er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt modificeret immunoglobulin G4, som binder sig til faktor IXa og X, hvorved det efterligner den funktion, FVIII normalt har i koagulationskaskaden.

### Dosering

Den anbefalede startdosis er 3 mg/kg givet som subkutan injektion én gang ugentligt i de første fire uger, efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 1,5 mg/kg én gang ugentligt eller 3 mg/kg hver 2. uge.

Emicizumab (Hemlibra) kan som sagt ikke anvendes til at behandle en blødning, som opstår under den profylaktiske behandling med emicizumab. Her skal i stedet anvendes et FVIII-præparat on-demand.

### 1.4.1 Komparator

Medicinrådet har defineret octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta) som komparatorer for populationen patienter med svær hæmofili A, som tidligere har været i profylaktisk behandling med et FVIII-præparat, se tabel 1.

Tabel 1: Definerede population og komparatorer

Population	Komparator
Patienter med svær hæmofili A, som tidligere har været i profylaktisk behandling med et FVIII-præparat	Octocog alfa (Kovaltry) anvendt som profylakse
	Efmoroctocog alfa (Elocta) anvendt som profylakse (forlænget halveringstid)

## 1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af emicizumab (Hemlibra) som mulig standardbehandling for følgende:

- Hvad er den kliniske merværdi af emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med standard FVIII-præparater hos patienter med svær hæmofili A?
- Hvad er den kliniske merværdi af emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med FVIII-præparater med forlænget halveringstid hos patienter med svær hæmofili A?

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med emicizumab (Hemlibra) med behandling med octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta). Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøgers analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved profylaktisk behandling af hæmofili A uden inhibitorer med emicizumab (Hemlibra). Modellen sammenligner emicizumab (Hemlibra) med de to specificerede komparatorer henholdsvis octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog alfa (Elocta).

Ansøgers model er en simpel omkostningsanalyse, hvor lægemiddelomkostninger til profylaktisk behandling estimeres ud fra en vægtdosering baseret på gennemsnitsvægt. Modellen inkluderer udelukkende behandlingsomkostninger tilknyttet den givne behandlingslinje og inkluderer ikke behandlingsskift. Ansøger antager at behandlingen vil være længerevarende/kronisk og modellen estimerer derfor ikke samlet behandlingstid per patient og antager at der umiddelbart ikke vil være forskel i behandlingsslængder mellem de tre lægemidler. Modellen omfatter patienter som tidligere har været i profylaktisk behandling med et FVIII-præparat

#### *Amgros' vurdering*

Amgros accepterer ansøgers valg om at estimere meromkostningerne per tidsenhed, eftersom datagrundlaget til at estimere samlet behandlingsslængde og eventuelle forskelle mellem de tre behandlingsarme er meget begrænset.

*Amgros vurderer, at modellens struktur er acceptabel.*

#### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorison på 10 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at den gennemsnitlige behandlingsslængde med emicizumab (Hemlibra) og komparatorer ligger inden for denne tidshorison. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

#### *Amgros' vurdering*

Amgros mener at ansøgers perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer og at tidshorisonen inkluderer alle relevante omkostninger.

*Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.*

#### 2.1.3 Omkostninger

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

#### Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. De anvendte lægemiddelpriser er præsenteret i tabel 3.

Ressourceforbrug (dosering) er baseret på doseringen i Medicinrådets protokol(3).

Den anvendte dosis på octocog alfa (Kovaltry) er fra EPAR. Den er 20-50 IE/kg to gange ugentlig, tre gange ugentlig eller hver anden dag for børn mellem 0-13 år og 20-40 IE/kg to til tre gange per uge for børn og voksne over 13 år.



Den anvendte dosis på efmoroctocog alfa (Elocta) er også baseret på information fra EPAR. Den er 20-50 IE/kg to gange ugentlig, tre gange ugentlig eller hver anden dag for børn 0-13 år og 20-40 IE/kg to til tre gange ugentlig for børn og voksne over 13 år.

Gennemsnitlige ugentlige dosis for henholdsvis børn og voksne er dermed 99,7 IE/kg for børn og 75 IE/kg for voksne for octocog alfa (Kovaltry). For efmoroctocog alfa (Elocta) er den gennemsnitlige ugentlige dosis for henholdsvis børn og voksne, 113,8 IE/kg og 87,5 IE/kg.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige vægt for patientpopulationen er 35,9 kg og 85,6 kg for hhv. >18-årige patienter og voksne patienter. Ansøger anvender på trods af de estimerede gennemsnit ikke den gennemsnitlige vægt for patientpopulationen i analysen, men estimerer i stedet gennemsnits vægten for aldersgrupperne 0-4, 5-13, 14-18, 19-44, og <45. Ansøger udregner derefter omkostningerne for hver enkelt af de nævnte patientaldersgrupper, og laver et vægtet gennemsnit af omkostningerne på baggrund af dette.

Ansøger har også inkluderet on-demand omkostninger. Ansøger har antaget at patienter der har behov for on-demand anvender det faktor VIII lægemiddel de allerede modtager. I tilfælde af emicizumab (Hemlibra) har ansøger antaget at der vil blive givet octocog alfa (Kovaltry). For at udregne frekvensen har ansøger anvendt de årlige blødningsrater fra studierne, Mahlunga et al., Kavakli et al., Mahlunga et al.(4-6). Blødningsraterne er præsenteret i tabel 2.

Tabel 2: Årlige blødningsrater for hvert lægemiddel

Lægemiddel	Årlig blødningsrate	Kilde
Emicizumab (Hemlibra)	2,55	Mahlunga et al. 2018 (6)
Octocog alfa (Kovaltry)	4,12	Kavakli et al. 2015 (5)
Efmoroctocog alfa (Elocta)	9,90	Mahlunga et al. 2014(4)

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Pris per IE [DKK]	Kilde
Emicizumab (Hemlibra)	30 mg	1 stk.	████████	████████	Amgros
Emicizumab (Hemlibra)	60 mg	1 stk.	████████	████████	Amgros
Emicizumab (Hemlibra)	105 mg	1 stk.	████████	████████	Amgros
Emicizumab (Hemlibra)	150 mg	1 stk.	████████	████████	Amgros
Octocog alfa (Kovaltry)	250 IE	1 sæt	████████	████████	Amgros
Octocog alfa (Kovaltry)	500 IE	1 sæt	████████	████████	Amgros

Octocog alfa (Kovaltry)	1000 IE	1 sæt	████████	████	Amgros
Octocog alfa (Kovaltry)	2000 IE	1 sæt	████████	████	Amgros
Octocog alfa (Kovaltry)	3000 IE	1 sæt	████████	████	Amgros
Efmoroctocog alfa (Elocta)	250 IE	1 sæt	████████	████	Amgros
Efmoroctocog alfa (Elocta)	500 IE	1 sæt	████████	████	Amgros
Efmoroctocog alfa (Elocta)	1000 IE	1 sæt	████████	████	Amgros
Efmoroctocog alfa (Elocta)	2000 IE	1 sæt	████████	████	Amgros
Efmoroctocog alfa (Elocta)	3000 IE	1 sæt	████████	████	Amgros

### Amgros' vurdering

Amgros er uforstående over for ansøgers valg af metode til at estimere patientvægt og således den gennemsnitlige dosis per patient. Det er en unødvendigt kompliceret tilgang, der introducerer yderligere antagelser og usikkerhed. Amgros mener, at ansøgers inddeling i hhv. børn og voksne er unødvendig, og komplicerer estimererne. Ifølge Medicinrådets protokol er patienternes vægt afgørende for den samlede dosis af profylaksebehandlingen(3). Der er stor usikkerhed knyttet til gennemsnitsvægten for patientpopulationen i Danmark. Ligeledes må det forventes, at patientvægt for børn i patientpopulationen i gennemsnit forøges over tid, mens den for voksne holdes nogenlunde konstant. Baseret på disse faktorer, og fordi det er en meget heterogen gruppe bestående af få patienter, hvor store udsving i kropsvægt kan forekomme mellem patienter, mener Amgros det mest hensigtsmæssige er at præsentere de inkrementelle omkostninger baseret på en gennemsnitlig patientvægt på 70 kg. Amgros har fået valideret dette tal af danske kliniske eksperter og mener det er den mest hensigtsmæssige tilgang. Amgros mener at ansøgers antagelser vedrørende on-demand behandling er rimelige. Da emicizumab (Hemlibra) ikke kan gives on-demand mener Amgros også at det er en betydningsfuld del af omkostningsanalysen som Amgros vælger at inkludere i deres lægemiddelomkostninger.

*Amgros udarbejder en ny hovedanalyse, hvor gennemsnitlig vægt for hele populationen anvendes.*

### Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i forbindelse med monitorering, hæmofili katetre (Port-a-Cath) samt omkostninger forbundet med skift af præparat. Omkostningerne forbundet med hæmofili katetre er præsenteret i tabel 4.

Omkostningen per administration afhænger af en række antagelser, som ansøger har lavet for hver behandling.

Tabel 4: Omkostninger forbundet med hæmofili katetre (Port-a-Cath) infusion, DKK

Udstyr	Antal	Pris
Gripper Braun: Surecan® Safety II	1	115
Sterile handsker	1	13,70
Spritserviet	5	2
BD Posiflush SP 10 ml	2	30
Kanyle	1	0,34
10 ml sprøjte	1	13,38
Heparin 50 IE/ml	1 hætteglas	71,29

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der er stor usikkerhed knyttet til de hospitalsomkostningerne, inkluderet i analysen, eftersom de er estimeret ud fra kliniske eksperter og blandt andet evidens fra faktor IX anvendt til hæmofili B patienter. Amgros mener derfor, at estimerterne bør tolkes med stor forsigtighed. Derudover er der ikke tilstrækkeligt evidens for at antage der er forskel mellem omkostningerne forbundet med emicizumab (Hemlibra) og komparatorerne. Danske kliniske eksperter informerer dog Amgros om at omkostningerne forbundet med skift af lægemiddel ikke er ubetydeligt, men at det dog er ens for de tre lægemidler i denne analyse.

Amgros vurderer på dette grundlag, at det vil være mest retvisende udelukkende at inkludere lægemiddellomkostninger til profylakse- og on-demand behandling for de tre lægemidler i hovedanalysen.

*Af gennemsigthedshensyn præsenterer Amgros hospitalsomkostninger i resultatafsnittet for ansøgers analyse. Hospitalsomkostninger inkluderes dog ikke i Amgros' hovedanalyse.*

### Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger med en sandsynlighed på mere end 5% forekomst. Tilgangen til sammenligningen er baseret på en narrativ sammenligning af bivirkninger mellem emicizumab (Hemlibra) og komparatorer. Den eneste bivirkning som ansøger inkluderer, er hovedpine som i ansøgers analyse er 172,41 DKK for emicizumab (Hemlibra) og 0 DKK for hhv. octocog alfa (Kovaltry) og efmoctocog alfa (Elocta).

### Amgros' vurdering

*Amgros vurderer, at både relevansen og påvirkningen af omkostninger til bivirkninger i dette konkrete tilfælde er forsvindende lille. Af gennemsigthedshensyn præsenterer Amgros omkostninger til bivirkninger i resultatafsnittet for ansøgers analyse. Omkostninger til bivirkninger inkluderes dog ikke i Amgros' hovedanalyse.*

### Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af lægemiddelmonitoreings besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

### Amgros' vurdering

Amgros har konsulteret klinikere som mener der er minimal/ingen forskel mellem lægemidternes patientomkostninger. Derfor mener Amgros at det er mere hensigtsmæssigt at udelukke patientomkostninger.

*Amgros ekskluderer omkostninger i forbindelse med patienttid fra Amgros' hovedanalyse.*

## **2.2 Følsomhedsanalyser**

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Ansøger har inkluderet alternativer til inputs for patientvægt og dosering.

### ***Amgros' vurdering***

*Amgros vurderer at, ansøgers følsomhedsanalyser er tilstrækkelige.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 5 og tabel 6.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med octocog alfa (Kovaltry) til at være ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta).

Tabel 5: Resultatet af ansøgers hovedanalyse ved sammenligning med octocog alfa (Kovaltry), SAIP, DKK

	Emicizumab (Hemlibra)	Octocog alfa (Kovaltry)	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	5.350	20.620	-15.272
Patientomkostninger	2.399	12.048	-9.649
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 6: Resultatet af ansøgers hovedanalyse ved sammenligning med efmoroctocog alfa (Elocta), SAIP, DKK

	Emicizumab (Hemlibra)	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	5.350	39.839	-34.489
Patientomkostninger	2.443	22.805	-20.406
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Amgros' vurdering

Med anvendelse af de foreskrevne doser i Medicinrådets protokol er der generelt lav usikkerhed forbundet med resultatet, eftersom den eneste variabel som udgangspunkt er patienternes vægt. Siden alle tre lægemidler er vægtdoseret, varierer de derfor i samme retning og påvirker derfor resultatet i mindre grad. Øvrige omkostninger vil med de nuværende priser for emicizumab (Hemlibra) og octocog alfa (Kovaltry) have meget lille betydning for resultatet.

Eftersom de inkrementelle omkostningerne sammenlignet med efmoroctocog alfa (Elocta) er betydeligt lavere, så vil dette resultat være mere følsomt overfor andre omkostninger end lægemidlets omkostninger. Amgros vurderer dog at hospitalsomkostninger og patientomkostninger stadig er baseret på et tilstrækkeligt usikkert grundlag som gør en udelukkelse af omkostningerne mere hensigtsmæssigt. Denne udelukkelse er baseret på danske klinikers input, som overordnet mener at der ingen omkostningsmæssig forskel forholder sig mellem de tre lægemidler.

## 3.2 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:

- Modellen omfatter udelukkende lægemiddelomkostninger for profylakse- og on-demand behandling
- Den gennemsnitlige patientvægt antages at være 70 kg
- Amgros justerer den årlige blødningsrate til henv. 3,3 for emicizumab (Hemlibra), 3,8 octocog alfa (Kovaltry) og 2,9 efmorococog alfa (Elocta) (6-8)

Amgros vurderer at en gennemsnitlig patientvægt på 70 kg er retvisende for den danske population og vil mindske usikkerheden forbundet med ansøgers unødige komplicerede antagelser tidligere beskrevet, omkring opdelingen af patienter i aldersgrupper og dermed vægtgrupper.

For emicizumab (Hemlibra) så er mean blødningsrate for arm D 3,3 ifølge studiet Mahlangu et al 2018(6). Da den kliniske merværdi er vurderet på arm D og denne arm er mere relevant end arm A og B i studiet så vil denne blødningsrate være mere hensigtsmæssig at anvende. For octocog alfa (Kovaltry) har ansøger anvendt LEOPOLD II studiet som ikke accepteres grundet at populationen ikke har modtaget tidligere profylaktisk behandling og derfor ikke passer på det kliniske spørgsmål. Derfor anvendes blødningsraten på 3,8 fra studiet LEOPOLD I(7). For efmorococog (Elocta) anvendes i stedet 2,9 som også fremgår af studiet Mahlangu et al 2014(8) og ikke ansøgers estimat som ikke fremgår af studiet.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for emicizumab (Hemlibra) sammenlignet med octocog alfa (Kovaltry) til at være ca. [REDACTED] DKK og ca [REDACTED] DKK sammenlignet med efmorococog alfa (Elocta).

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for emicizumab (Hemlibra) ca. 2.750.591 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 1.317.000 DKK per patient for octocog alfa (Kovaltry). Hvis emicizumab (Hemlibra) sammenlignes med efmorococog alfa (Elocta), så er lægemiddelomkostningerne 2.750.591 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 525.000 DKK per patient.

Resultaterne af Amgros' hovedanalyse vises i tabel 7 og tabel 8.

Tabel 7: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med octocog alfa (Kovaltry), DKK, SAIP, per pt. per år, 70 kg pt.

Omkostningselement	Emicizumab (Hemlibra)	Octocog alfa (Kovaltry)	Inkrementelle omkostninger
Profylakse behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
On-demand behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 8: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med efmoroctocog alfa (Elocta), DKK, SAIP, per pt. per år, 70 kg pt.

Omkostningselement	Emicizumab (Hemlibra)	Efmoroctocog alfa (Elocta)	Inkrementelle omkostninger
Profylakse behandling	██████████	██████████	██████████
On-demand behandling	██████████	██████████	██████████
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- Emicizumab (Hemlibra) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Emicizumab (Hemlibra) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers estimat af antal nye patienter årligt, ud fra en samlet population på 132 patienter. Ansøgers estimat af patientoptaget vises i tabel 9.

Tabel 9: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	1	4	10	18	26
Anbefales ikke	0	0	0	0	0

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros vurderer at det er et acceptabelt estimat på markedsoptag af nye patienter.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Dog har ansøger set på markedet som helhed med andre konkurrerende lægemidler og viser derfor nogle meget større omkostninger selvom budgetkonsekvenserne er retvisende for beregningen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af emicizumab (Hemlibra) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■ mio. DKK fra år 1 til år 5.

Samme budgetkonsekvenser vil være 1-17 mio. DKK fra år 1 til år 5 i AIP.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

#### Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til andre lægemidler i budgetkonsekvensanalysen. Disse budgetkonsekvenser er derfor ikke et retvisende billede, da de inkluderer omkostningerne for andre lægemidler der ikke er en del



af lægemidlerne inkluderet i protokollens kliniske spørgsmål. Disse lægemidler er Kogenate, Advate, Refacto AF og NovoEight.

*Ansøgers estimer inddrager som sagt omkostninger til Kogenate, Advate, Refacto AF og NovoEight. Derfor udarbejder Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor disse omkostninger er ekskluderet. Derudover vil patientomkostninger og hospitalsomkostninger ligeledes blive ekskluderet fra Amgros budgetkonsekvensanalyse.*

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Kun lægemiddelomkostninger inkluderes
- Kun lægemidlerne emicizumab (Hemlibra), octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog (Elocta) inkluderes
- Patientvægt er korrigeret til 70 kg for alle patienter og lægemidler

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af emicizumab (Hemlibra) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ mio. DKK per år efter år 5, ved et markedsoptag på 22-26 patienter efter 5 år, se tabel 11.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 1-23 mio. over 5 år. Amgros har anvendt samme antagelser om patientoptag som i ansøgers analyse.

Årsagen til den betydelige lavere budgetkonsekvens i "anbefales" og "anbefales ikke" kolonnerne er at det udelukkende er lægemidlerne emicizumab (Hemlibra), octocog alfa (Kovaltry) og efmoroctocog (Elocta) der inkluderes i Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne.

Tabel 11: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## 5 DISKUSSION

Behandling med emicizumab (Hemlibra) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med octocog alfa (Kovaltry). Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for emicizumab (Hemlibra) og komparatorer. I ansøgers analyse udgør lægemiddelomkostninger over 95% af omkostningerne. De øvrige omkostninger udgør altså en lille andel af de samlede omkostninger. Amgros har valgt at udelade de øvrige omkostninger i vores analyse.

En begrænsning ved analysen er, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at inkludere andre omkostninger uden betydelige usikkerheder.

## 6 REFERENCER

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 26]. Available from: <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Medicinrådet. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af hæmofili [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 26]. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf>
3. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for damoctocog alfa pegol til behandling af hæmofili A. 2018;(november):1–14.
4. Mahlangu J, Powell JS, Ragni M V., Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* [Internet]. 2014 Jan 16 [cited 2019 Jun 4];123(3):317–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24227821>
5. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M, et al. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *J Thromb Haemost* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Jun 4];13(3):360–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25546368>
6. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Aug 30 [cited 2019 Jun 4];379(9):811–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1803550>
7. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Yoon M, et al. Efficacy and safety of BAY 81-8973, a full-length recombinant factor VIII: results from the LEOPOLD I trial. *Haemophilia*. 2016;22(5):706–12.
8. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Jun 4];22(1):72–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218032>

