

---

# LANADELUMAB (TAKHZYRO)

---

HEREDITÆRT ANGIOØDEM

# OPSUMMERING

## Baggrund

Lanadelumab (Takhzyro) er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover. Omkring 30-40 patienter med HAE modtager forebyggende behandling i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Takeda.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med lanadelumab (Takhzyro) sammenlignet med profylaktisk behandling med i.v. C1-esterase-inhibitor til voksne patienter og børn  $\geq 12$  år med HAE.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af lanadelumab (Takhzyro) sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze). De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet, Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for lanadelumab (Takhzyro) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Berinert) og ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Cinryze). Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger -6,3 mio. DKK sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Berinert) og ca. -7,2 mio. DKK sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Cinryze).

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af lanadelumab (Takhzyro) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK for det nuværende patientantal i år 5 og ca. [REDACTED] DKK for den potentielt øgede patientantal i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. -12 mio. DKK i år 5 for det nuværende patientantal, mens budgetkonsekvenserne er ca. 31 mio. DKK i år 5 for det potentielt øgede patientantal.

## Konklusion

Behandling med lanadelumab (Takhzyro) er forbundet med ekstreme besparelser sammenlignet med behandling med både C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze).

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HAE	Hereditært angioødem
I.v.	Intravenøs
PLO	Praktiserende Lægers Organisation
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser

# 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	7
1.4 Behandling med lanadelumab (Takhzyro)	7
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	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	11

---

<b>3 Resultater</b>	<b>12</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	13
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser	13

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>15</b>
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	16
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvensanalysen	17

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>18</b>
---------------------	-----------

  

<b>6 Referencer</b>	<b>19</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Takeda
Handelsnavn:	Takhzyro
Generisk navn:	Lanadelumab
Indikation:	Rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.
ATC-kode:	B06AC05

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	04-10-2019
Endelig rapport færdig:	03-01-2020
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	91 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Camilla Nybo Holmberg</b> Pernille Winther Johansen

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

# 1 BAGGRUND

Lanadelumab (Takhzyro) er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover. Takeda (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af lanadelumab (Takhzyro) og har den 04.10.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af lanadelumab (Takhzyro) 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 lanadelumab (Takhzyro) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med lanadelumab (Takhzyro) med profylaktisk behandling med intravenøs C1-esterase-inhibitor.

## 1.2 Patientpopulation

HAE er en sjælden, arvelig tilstand præget af uforudsigelige anfald af hævelser i hud og slimhinde kaldet angioødem. HAE debuterer oftest i de første teenageår, men for nogle allerede i barndommen. HAE viser sig ved anfaldsvise hævelser i hud og slimhinder. Hævelserne er meget smertefulde og funktionsbegrænsende, og rammer forskellige steder på kroppen. Ofte rammer ekstremiteterne, ansigtet, kønsorganerne, mave-tarm-kanalen og de øvre luftveje. Anfald, der rammer mave-tarm-kanalen, kan medføre voldsomme smerter, opkast og diarré. Et anfald kan vare op til 7 dage (gennemsnitlig 3 dage) uden behandling.

HAE kan potentielt være livstruende, hvis hævelserne f.eks. rammer de øvre luftveje (1). Efter tilkomsten af de nuværende behandlingsmuligheder er mortaliteten faldet drastisk, og i dag forekommer der stort set ikke dødsfald i Danmark som følge af HAE.

HAE skyldes en genetisk defekt i det blodbaserede protein C1-esterase-inhibitor, hvilket resulterer i mangelfuld eller dysfunktional C1-esterase-inhibitor. Der findes to typer af HAE; type I og type II HAE. Type I HAE er karakteriseret ved lav produktion af normalt C1-esterase-inhibitor. Op til 90 % af patienterne har type I HAE. De resterende ca. 10 % har type II HAE, som er karakteriseret ved normal produktion, men manglende funktionalitet af C1-esterase-inhibitor. Ved mangel eller dysfunktionalitet af C1-esterase-inhibitor kan der opstå en kædereaktion, der kan få de små blodkar til at lække væske ud i det tilstødende væv. Dette er årsagen til, at et ødem opstår.(2)

Den nøjagtige forekomst af HAE er ukendt, men det anslås, at HAE påvirker ca. 1 ud af 10.000-50.000 personer verden over (1,2). I 2014 opgjorde professor Anette Bygum HAE-patienterne i Danmark. Her var antallet 95 danske patienter tilhørende 31 danske familier med type I og type II HAE (3). Aktuelt er der registreret 109 patienter, som jævnligt kontrolleres på det Nationale Kompetencecenter for HAE på Odense Universitetshospital. Samme opgørelse fra 2014 viste, at anfaldsfrekvensen varierede fra asymptomatiske patienter med 1 anfald om året og op til 84 anfald om året. Den gennemsnitlige frekvens lå på 17 anfald om året (3).

Den uforudsigelige og potentielt dødelige karakter af sygdommen påvirker patienternes livskvalitet. Selv mellem anfald, hvor patienterne ellers er symptomfri, oplever mange patienter stadig angst og begrænsninger i de daglige aktiviteter (4). Mønstret i anfaldende er for den enkelte patient uforudsigeligt. Det samme er sværhedsgraden. Netop på grund af den store sygdomsbyrde, er det ønskeligt for HAE-patienter, at fremtidige HAE-behandlinger ikke blot holder anfaldshyppigheden nede, men at behandlingen sigter mod at gøre HAE-patienter anfaldsfrie.

## 1.3 Nuværende behandling

Behandlingsmål for type I og type II HAE er at minimere anfaldshyppigheden og/eller anfaldenes sværhedsgrad. Behandlingen opdeles i akut anfaldsbehandling og forebyggende behandling.

Til anfaldsbehandling anvendes enten intravenøs substitution af manglende funktionelt C1-esterase-inhibitor eller det bradykinin-blokerende lægemiddel icatibant, som administreres subkutant. Når anfaldet først er i gang og hævelsen dannet, kan det være sværere at påvirke varigheden og sværhedsgraden af anfaldet med medicin. For at medicinen har optimal effekt, skal denne derfor helst tages tidligst muligt i anfaldets udvikling. Ved rettidig behandling reduceres varigheden til ½-3 timer, og behandlingssvigt ses sjældent; dog vil det variere, hvilken anfaldsbehandling patienten har størst gavn af. Ved anfaldsdebut kan patienten ikke selv vurdere, om anfaldet udvikler sig i mild, moderat eller svær grad. Strategien er derfor at behandle alle anfald. De fysiske rammer og det psykiske stress som patienten befinder sig i når anfaldet debuterer, kan være en udfordring i forhold til den intravenøse selvadministration.

Til forebyggende behandling anvendes de to lægemidler C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze). Begge lægemidler indeholder C1-esterase-inhibitor. Behandlingerne administreres intravenøst og oftest hver 3.-4. dag.

Den forebyggende behandling iværksættes i henhold til den gældende internationale guideline fra World Allergy Organization og European Academy Allergy and Clinical Immunology fra 2017 (2). Der eksisterer ikke faste kriterier for, hvilke patienter der tilbydes forebyggende behandling. Behovet for forebyggende behandling vurderes under hensyntagen til patientens sygdomsaktivitet, anfaldsfrekvens/sværhedsgrad/lokation, livskvalitet og eventuelt manglende sygdomskontrol med anfaldsbehandling. Da alle disse faktorer varierer over tid, vurderes behovet for forebyggende behandling ved hvert kontrolbesøg. Patientens præferencer er også en væsentlig faktor. Flere patienter ser en barriere i den nuværende forebyggende behandling, da lægemidlerne administreres i.v. Derfor er det i dag patienter med hyppige anfald, som overvejende behandles forebyggende. Ud af de 120 danske patienter anslår fagudvalget at ca. 30-40 patienter får forebyggende behandling. De fleste patienter administrerer selv deres anfaldsbehandling såvel som deres forebyggende behandling (eventuelt med hjælp fra pårørende). Patienter, der ikke selv behersker teknikken behandles på lokalt hospital.

## 1.4 Behandling med lanadelumab (Takhzyro)

### Indikation

Lanadelumab (Takhzyro) er indiceret til rutinemæssig forebyggelse af tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE) hos patienter på 12 år og derover.

### Virkningsmekanisme

Lanadelumab er et fuldt humant monoklonalt antistof fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi, som hæmmer det aktive plasmakallikreins proteolytiske aktivitet, hvorved risikoen for angioødemanfald mindskes.

### Dosering

Den anbefalede dosis for lanadelumab (Takhzyro) er 300 mg hver 2. uge. Lanadelumab (Takhzyro) administreres ved subkutan injektion, og patienten eller eventuelt en pårørende kan, efter oplæring, selv administrere behandlingen.

### 1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret profylaktisk behandling med i.v. C1-esterase-inhibitor som komparator.

## 1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af lanadelumab (Takhzyro) som rutinemæssig forebyggelse for følgende populationer:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder rutinemæssig forebyggelse med lanadelumab (Takhzyro) hos voksne patienter og børn  $\geq 12$  år med arveligt angioødem sammenlignet med nuværende standardbehandling?

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med lanadelumab (Takhzyro) med behandling med i.v. C1-esterase-inhibitor. Ansøger har indsendt en analyse, der sammenligner lanadelumab (Takhzyro) med en kombination af 50% C1-esterase-inhibitor (Berinert) og 50% C1-esterase-inhibitor (Cinryze).

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøgers omkostningsanalyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling med lanadelumab (Takhzyro). Ansøger har valgt at komparator består af en kombination af 50% C1-esterase-inhibitor (Berinert) og 50% C1-esterase-inhibitor (Cinryze).

Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, behandling af anfald, patienttid og transport. Analysen inkluderer ikke monitorering, administrations- eller bivirkningsrelaterede omkostninger, da disse antages af ansøger at være ens på tværs af lægemidlerne.

Modellen er en partitioned survival model, hvor den gennemsnitlige patient opstartes i behandling i en alder af 41 år og derefter i gennemsnit modtager behandling i 20,4 år. Ansøger har anvendt mortalitetsraten for den generelle befolkning i Danmark i 2019 fra Danmarks Statistik til at estimere den gennemsnitlige tid patienterne behandles. Ansøger antager, at patienter, der behandles med lanadelumab (Takhzyro), opstartes i en dosis på 300 mg hver 2. uge. Hvis patienterne er anfaldsfrie efter 6 måneder, vil disse patienter nedjusteres til en dosis på 300 mg hver 4. uge, hvilket ansøger antager at være 76,9% af patienterne baseret på studiedata fra HELP-03 (5). Patienter vil herefter fortsætte i de respektive doser i resten af modellens tidshorisont.

Antal anfald om året for patienter, der er kandidater til forebyggende behandling, antages at være 50,5 anfald om året. Denne antagelse bygger på en anfaldsfrekvens varierende fra 1 anfald til 84 anfald om året, hvor det gennemsnitlige antal anfald om året er 17 jf. Medicinrådets protokol (6). Ansøger antager samtidig, at patienter, der er kandidater til forebyggende behandling, vil ligge i den øvre halvdel af fordelingen over gennemsnittet (17-84 anfald). Den øvre halvdel af fordelingen antager ansøger at være uniform fordelt, hvilket resulterer i et gennemsnit på 50,5 anfald om året. Det gennemsnitlige antal anfald om året reduceres for patienter, der behandles med lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 2. uge, med en faktor 0,013, mens gennemsnittet reduceres med en faktor 0,09 for patienter, der behandles med lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 4. uge. Den relative risiko er 0,27 for komparator, når der laves en indirekte sammenligning med lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 2. uge.

#### **Amgros' vurdering**

Ansøger benytter som komparator en kombination af 50% C1-esterase-inhibitor (Berinert) og 50% C1-esterase-inhibitor (Cinryze), hvilket ikke stemmer overens med behandlingen af HAE. Amgros vælger derfor at udarbejde egen hovedanalyse, hvor lanadelumab (Takhzyro) sammenlignes med både C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze) særskilt. Modellen er i høj grad drevet af andel af patienter, der dosisreduceres efter 6. måneder samt gennemsnitlige antal anfald om året. Amgros har derfor bedt regionerne udpege klinikere med ekspertise indenfor det relevante område, og bedt de valgte klinikere om at validere ansøgers grundlæggende antagelser og estimater. Regionerne udpegede to klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar finder Amgros anledning til at ændre på ansøgers estimater angående gennemsnitlige antal anfald om året til 36 anfald, svarende til 3 anfald om måneden.

Den relative risiko for anfald for komparator bygger på en indirekte sammenligning, hvor C1-esterase-inhibitor 1000 IE sammenlignes med lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 2. uge. I dansk klinisk praksis anvendes en dosis på 1500 IE, hvorfor der er risiko for, at den relative risiko for komparator er underestimeret, hvilket overestimerer antal anfald om året og derved overestimerer de gennemsnitlige meromkostninger til fordel for lanadelumab (Takhzyro). I mangel på bedre estimater benytter Amgros dog ansøgers estimat i Amgros' hovedanalyse.

*Amgros vurderer, at ansøgers modeltilgang er acceptabel, men udarbejder egen hovedanalyse, hvor gennemsnitlige antal anfald om året ændres til 36. Samtidig ændrer Amgros komparator til både at være C1-esterase-inhibi-*



tor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze). Amgros vurderer samtidig, at analysens resultat er drevet af gennemsnitlige antal anfald om året og andelen af patienter, der dosisreduceres efter 6 måneder, hvilket er forbundet med store usikkerheder. Amgros udarbejder derfor følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved disse parametre.

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en livslang tidshorizont. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4%, mens omkostninger fra år 36 er diskonteret med en rate på 3%.

#### Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv, tidshorizont 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. For lanadelumab (Takhzyro) anvendes en dosis på 300 mg, mens der for både C1-esterase-inhibitor (Cinryze) og C1-esterase-inhibitor (Berinert) anvendes en dosis på 1500 IE.

Alle anvendte lægemiddelpriser er i SAIP, se Tabel 1.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (november 2019).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Lanadelumab (Takhzyro)	300 mg	1	██████████	Amgros
C1-esterase-inhibitor (Berinert)	500 IE	1	██████████	Amgros
C1-esterase-inhibitor (Cinryze)	500 IE	2	██████████	Amgros

#### Amgros' vurdering

Ansøger har valgt at benytte en fast dosis på 1500 IE for både C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze), hvilket ikke stemmer overens med den angivet dosis i begge lægemidlers produktresuméer. Amgros har fået regionernes udpegede klinikere til at validere ansøgers estimater vedrørende dosering af de anvendte lægemidler. Regionens udpegede kliniker vurderer at en dosis på 1500 IE for både C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze) er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

Ansøgers tilgang accepteres.

#### Omkostninger til behandling af anfald

Ansøger har i deres hovedanalyse inkluderet omkostninger til behandling af anfald, hvilket indbefatter lægemiddelomkostninger til icatibant (Firazyr), se Tabel 2. Ansøger antager, at 85% af alle anfald kræver akut behandling, hvori den medicinske behandling består af 30 mg icatibant (Firazyr). Gennem samtale med en kliniker antager ansøger, at 1/3 af patienterne kræver to behandlinger med icatibant (Firazyr).

Tabel 2: Lægemiddelpriser for anfaldsbehandling, SAIP (november 2019).

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Pris per anfald [DKK]	Kilde
Icatiabant (Firazyr)	30 mg	3 ml	████████	████████	Amgros

I forbindelse med behandling af anfald inkluderer ansøger omkostninger til lægebesøg, ambulant besøg og indlæggelser. Ansøger har estimeret enhedsomkostninger for hospitalsomkostninger ved brug af DRG-takster 2019 og Praktiserende Lægers Organisation (PLO) honorartabel.

Ansøger antager, at behandlingskrævende anfald kan inddeles i tre grupper; anfald, der kræver lægebesøg, anfald, der kræver et ambulant besøg og anfald, der kræver indlæggelse. Frekvensen for behandlingskrævende anfald fordeler sig således, at 10,26% kræver lægebesøg, 17,42% kræver ambulant besøg mens 10,74% kræver indlæggelse.

De anvendte takster ses i Tabel 3.

Tabel 3: Omkostninger til behandling af anfald.

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Lægebesøg	142	Konsultation	PLO honorartabel
Ambulant besøg	3.287	16MA98: MDC16 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	DRG-takster 2019
Indlæggelse	21.911	16MA10: Øvrige sygdomme i blod og bloddannende organer	DRG-takster 2019

### Amgros' vurdering

Amgros har talt med regionernes udpegede klinikere og bedt dem validere ansøgers estimerede fordeling af behandlingskrævende anfald. Klinikere vurderer, at frekvensen for behandlingskrævende anfald fordeler sig således, at 2% kræver lægebesøg, 10% kræver ambulant besøg mens 5% kræver indlæggelse.

*Ansøgers tilgang accepteres, men ændrer frekvensen for fordelingen af behandlingskrævende anfald i Amgros' hovedanalyse.*

### Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af administration af lægemidler og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transport. Ansøger anvender Amgros' enhedsomkostning for patienttid, som er 180 DKK per time, og patienttransportomkostninger på 100 DKK per besøg. Ansøgers estimerede patienttid for administration af lægemidler kan ses i Tabel 4.

Tabel 4: Ansøgers estimat af effektiv patienttid for administration af lægemidler.

	Patienttid [minutter]	Totale omkostninger [DKK]
Lanadelumab (Takhzyro)	5	15
C1-esterase-inhibitor (Berinert)	11	33
C1-esterase-inhibitor (Cinryze)	25	75

Ansøger vælger derudover at inkludere omkostninger til patienttid for anfald, hvilket indbefatter den effektive tid på hospitalet/klinik, ventetid og transport. Ansøger antager, at patienttransportomkostninger til lægebesøg

ved praktiserende læge er 50% af patienttransportomkostninger til hospitalet. Ansøgers estimerede patienttid for behandling af anfald kan ses i .

Tabel 5.

Tabel 5: Ansøgers estimat af effektiv patienttid for behandling af anfald.

	Transporttid [besøg]	Patienttid [minutter]	Totale patientomkostninger [DKK]
Icatibant (Firazyr)	-	5	20
Lægebesøg	0,5	60	230
Skadestuebesøg	1	60	280
Indlæggelse	1	480	1.540

### Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang accepteres.

## 2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Tidshorisonten: 2 år, 5 år, 10 år, livstid
- Blanding af komparator: 100% C1-esterase-inhibitor (Berinert), 100% C1-esterase-inhibitor (Cinryze)
- Andel af patienter, der dosisreduceres: 61,0%, 92,8%
- Gennemsnitlig antal anfald om året: +/- 20%
- Relativ risiko lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 2. uge sammenlignet med ingen forebyggende behandling: 0,07, 0,24
- Relativ risiko lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 4. uge sammenlignet med ingen forebyggende behandling: 0,04, 0,19
- Relativ risiko lanadelumab (Takhzyro) sammenlignet med C1-esterase-inhibitor 1000 IE: 0,14, 0,54
- Andel af anfald, som kræver akut behandling: 82,5%, 87,5%
- Omkostninger til behandling af anfald: +/- 20 %
- Behandlinger med icatibant (Firazyr): 1 injektion, 2 injektioner

### Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet en række følsomhedsanalyser for at undersøge analysens usikkerheder. Dette er i tråd med Amgros' metodevejledning. Det er dog kun resultatet af de analyser, som Amgros finder mest relevante, som bliver præsenteret, da dette er parametre forbundet med stor usikkerhed.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 6.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for lanadelumab (Takhzyro) sammenlignet med komparator til at være ca. [REDACTED] DKK per patient.

Tabel 6: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK.

	Lanadelumab (Takhzyro)	Komparator (50% Berinert og 50% Cinyze)	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Omkostninger til anfald	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	24.961	188.578	-163.616
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøger undersøger i en følsomhedsanalyse andelen af patienter, der dosisreduceres efter 6. måneder uden anfald. Estimatet for andelen af patienter varierer, så der anvendes den nedre og øvre grænse indenfor estimatets 95% konfidensinterval, svarende til hhv. 61,0% og 92,8%.

I en anden følsomhedsanalyse undersøger ansøger den relative risiko for at opleve et anfald, når patienten behandles med lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 4. uge sammenlignet med patienter, der ikke er i forebyggende behandling. Igen varierer estimer, så der anvendes den nede og øvre grænse indenfor estimatets 95% konfidensinterval, hvilket er hhv. 0,04 og 0,19. En tilsvarende følsomhedsanalyse undersøger den relative risiko for at opleve et anfald, når patienten behandles med lanadelumab (Takhzyro) sammenlignet med i.v. C1-esterase-inhibitor. Estimerne hertil er 0,14 og 0,52.

Resultat af følsomhedsanalyserne kan ses i Tabel 7.

Tabel 7: Resultatet af ansøgers følsomhedsanalyse, DKK.

Parameter	Værdi	Inkrementelle omkostninger
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		██████████
Andel af patienter, der dosisreduceres	61,0%	██████████
	92,8%	██████████
Relativ ratio for anfald for patienter, der behandles med lanadelumab (Takhzyro) 300 mg hver 4. uge	0,04	██████████
	0,19	██████████
Relativ risiko for anfald for patienter, der behandles med lanadelumab (Takhzyro) sammenlignet med i.v. C1-esterase-inhibitor	0,14	██████████
	0,52	██████████

## 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse med undtagelse af:

- Lanadelumab (Takhzyro) sammenlignes med C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze) hver for sig
- Justeret gennemsnit for antal anfald om året
- Justeret frekvens for fordelingen af behandlingskrævende anfald

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 8.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for lanadelumab (Takhzyro) sammenlignet med komparator på ca. ██████████ DKK sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Berinert) og ca. ██████████ DKK sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Cinryze).

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for lanadelumab (Takhzyro) ca. 34 mio. DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. -6,3 mio. DKK per patient sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Berinert) og ca. -7,2 mio. DKK per patient sammenlignet med C1-esterase-inhibitor (Cinryze).

Tabel 8: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med komparator, DKK.

	Lanadelumab (Takhzyro)	C1-esterase-inhibitor (Berinert)	C1-esterase-inhibitor (Cinryze)
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Omkostninger til anfald	██████████	██████████	██████████
Patientomkostninger	12.301	97.145	186.231
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████
<b>Inkrementelle omkostninger</b>	-	██████████	██████████

### 3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros udarbejder følsomhedsanalyser, der belyser usikkerhederne forbundet med antagelserne om gennemsnitlige antal anfald om året. Estimatet varieres fra 24 anfald om året, svarende til 2 anfald om måneden, og 48

anfald om året, svarende på 4 anfald om måneden. Disse estimater er baseret på udtalelser fra regionens udpegede kliniker. Derudover udarbejder Amgros en følsomhedsanalyse, der belyser usikkerheden ved antallet af patienter, der dosisreduceres efter 6. måneder uden anfald. Ligesom i ansøgers følsomhedsanalyse, vælger Amgros at variere estimatet for andelen af patienter, så der anvendes den nedre og øvre grænse indenfor estimatets 95% konfidensinterval, svarende til hhv. 61,0% og 92,8%.

Resultat af Amgros' følsomhedsanalyserne kan ses i Tabel 9.

Tabel 9: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse, DKK.

Parameter	Værdi	Inkrementelle omkostninger C1-esterase-inhibitor (Berinert)	Inkrementelle omkostninger C1-esterase-inhibitor (Cinryze)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			
Antal anfald om året	24	██████████	██████████
	48	██████████	██████████
Andel af patienter, der dosisreduceres	61,0%	██████████	██████████
	92,8%	██████████	██████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimer

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret antallet af patienter, som forventer at komme i behandling med lanadelumab (Takhzyro) i scenariet, hvor lanadelumab (Takhzyro) anbefales som mulig standardbehandling. Ansøger antager, at udover de 35 patienter, som på nuværende tidspunkt behandles med forebyggende behandling, vil yderligere 30 patienter opstartes i forebyggende behandling med lanadelumab (Takhzyro), hvis det bliver anbefalet som standardbehandling, grundet administrationsvejen. Disse patienter er medtaget i budgetkonsekvensanalysen i begge scenarier. Estimatet er over en 5-årig periode. Ansøger har antaget, at ingen patienter modtager lanadelumab (Takhzyro) i scenariet, hvor lanadelumab (Takhzyro) ikke bliver anbefalet som mulig standardbehandling. Tabel 10 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 10: Ansøgers estimat af antal 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
Lanadelumab (Takhzyro)	21	34	47	55	59	0	0	0	0	0
Komparator (50% Berinert og 50% Cinryze)	18	9	0	0	0	35	35	35	35	35
Ingen forebyggende behandling	27	23	18	11	6	30	30	30	30	30

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Amgros accepterer ansøgers estimeret antal patienter, men udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse gældende for både det nuværende patientantal, som får forebyggende behandling, og det potentielt øgede patientantal, som forventes at komme i forebyggende behandling jf. Medicinrådets protokol (6). Samtidig ekskluderer Amgros de 30 ubehandlede patienter, som er kandidater til forebyggende behandling i Amgros' budgetkonsekvensanalyse, men inkluderer dem derimod i en følsomhedsanalyse af budgetkonsekvensanalysen.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, undtagen patientomkostninger. Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af lanadelumab (Takhzyro) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 11.

Tabel 11: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

### Amgros' vurdering

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor resultatet fra Amgros' hovedanalyse anvendes.

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Amgros udarbejder to budgetkonsekvensanalyser for både det nuværende patientantal, som får forebyggende behandling, og det potentielt øgede patientantal, som forventes at komme i forebyggende behandling
- Amgros ekskluderer ubehandlede patienter, som er kandidater til forebyggende behandling.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af lanadelumab (Takhzyro) til det nuværende patientantal vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5, se Tabel 12. Ved anvendelse af lanadelumab (Takhzyro) til det potentielt øgede patientantal vil budgetkonsekvenserne resultere i ca. ■■■■■ DKK i år 5, se Tabel 13.

Tabel 12: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for det nuværende patientantal, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Tabel 13: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser for det potentielt øgede patientantal, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. -12 mio. DKK i år 5 for det nuværende patientantal, mens budgetkonsekvenserne bliver ca. 31 mio. DKK i år 5 for det potentielt øgede patientantal.



### 4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvensanalysen

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne, der belyser konsekvenser ved inkluderingen af de 30 ubehandlede patienter, som er kandidater til forebyggende behandling.

Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne kan ses i Tabel 14.

Tabel 14: Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne for det potentielt øgede patientantal ved år 5, DKK.

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

## 5 DISKUSSION

Behandling med lanadelumab (Takhzyro) er forbundet med ekstreme besparelser sammenlignet med både C1-esterase-inhibitor (Berinert) og C1-esterase-inhibitor (Cinryze).

Meromkostningerne er primært drevet af antagelserne om andelen af patienter, der dosisreduceres efter 6 måneder, og antal anfald om året. Amgros' følsomhedsanalyser belyser usikkerhederne ved antagelserne om disse to parametre, hvor det ses, at meromkostningerne forbundet med behandling med lanadelumab (Takhzyro) øges betydeligt, hvis andelen af patienter, der dosisreduceres, reduceres eller hvis gennemsnitlige antal anfald om året reduceres.

## 6 REFERENCER

1. Zuraw B. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1027–36.
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(8):1575–96.
3. Bygum A. Hereditary angioedema - Consequences of a new treatment paradigm in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(4):436–41.
4. Caballero T, Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z. The humanistic burden of hereditary angioedema: results from the Burden of Illness Study in Europe. *Allergy asthma Proc*. 2014;35(1):47–53.
5. Banerji A, Riedl M, Bernstein J, Cicardi M, Longhurst H, Zuraw B. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(20):2108–21.
6. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af lanadelumab til forebyggende behandling af arveligt angioødem. :1–14.

