

---

# HUMAN ALFA-1-ANTITRYPSIN

---

FORHALE UDVIKLINGEN AF EMFYSEM

# OPSUMMERING

## Baggrund

Human alfa-1-antitrypsin (A1AT) er indiceret som tillæg til gældende standardbehandling som primært er symptomlindrende. Patienter skal have dokumenteret alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel (genotype PiZZ) og påvist emfysem.

Incidensen er omkring 40 patienter per år der bliver født med genmutationen, hvoraf 10 af disse patienter kandiderer til behandlingen per år, og prævalensen er omkring 700 patienter som er diagnosticeret med sygdommen. Omkring 80 patienter er aktuelle kandidater til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af CSL Behring.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med A1AT i tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af A1AT sammenlignet med den nuværende standardbehandling. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for A1AT ca. [REDACTED] DKK over en tidshorizont på 22 år, sammenlignet med den nuværende standardbehandling. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 9,7 mio. DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af A1AT som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK ved år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 78 mio. DKK ved år 5.

## Konklusion

Behandling med A1AT er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med behandling med den nuværende standardbehandling. De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for A1AT.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
A1AT	Alfa-1-antitrypsin
KOL	Kronisk obstruktiv lungesygdom

# 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 A1AT	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	12

---

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

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>15</b>
4.1 Leverandørs estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	16

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>17</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>18</b>
---------------------	-----------

## LOG

Egen drift		
Lægemiddelfirma:	CSL Behring	Grifols
Handelsnavn:	Respreeza	Prolastina
Generisk navn:	Human alfa-1-antitrypsin	
Indikation:	Indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmer-mangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ (null), Pi (null,null), PiSZ).	
ATC-kode:	B02AB02	

Proces	
Materiale modtaget hos Amgros:	30-08-2019
Endelig rapport færdig:	04-12-2019
Sagsbehandlingstid fra endeligt materiale:	97 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Mark Friborg</b> Line Brøns Jensen

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

# 1 BAGGRUND

A1AT er indiceret som vedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med henblik på at forhale progression af emfysem med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmer-mangel. Visse genotyper er særligt udsatte, de inkluderer PiZZ, PiZ, Pi og PiSZ.(1)

CSL Behring (herefter omtalt som leverandør) er markedsføringstilladelsesindehaver af Respreeza og har den 30.08.2019 indsendt en analyse til Amgros i forbindelse med at Medicinrådet vurderer lægemidlet af egen drift til behandlingen af A1AT som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne egen drift vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, leverandør har sendt som en del af den samlede egen drift proces til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

Der findes to leverandører af det aktive stof A1AT, og Amgros tager udgangspunkt i det tilsendte materiale fra CSL Behring og dermed prisen på deres lægemiddel Respreeza. Pr. 01.11.2019 har Prolastina fra Grifols samme AIP som Respreeza fra CSL Behring. Ifølge Medicinrådets vurderingsrapport er de to lægemidler klinisk identiske og den indsendte analyse vurderes derfor at være anvendelig for begge leverandørers lægemiddel.(2)

## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient, og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne, ved anbefaling af A1AT som standardbehandling på danske hospitaler, af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med A1AT i tillæg til standardbehandling med behandling med standardbehandling alene. Standardbehandlingen er ens i begge arme med den eneste forskel værende A1AT.

## 1.2 Patientpopulation

A1AT, også kaldet alfa-1-proteinasehæmmer, er et protein, der dannes i leveren og transporteres til lungerne, hvor det udøver sin funktion. Ved betændelsesreaktioner i lungerne aktiveres neutrofile granulocytter. Disse frigiver et enzym kaldet neutrofil elastase, som kan nedbryde proteiner (1). Funktionen af neutrofil elastase er at nedbryde betændelsesvæv. A1AT inaktiverer neutrofil elastase, men hos personer med A1AT-mangel fører manglende regulering til nedbrydning af lungevævet. Derved dannes store luftrum, som ikke tømmes ved udånding, også kaldet emfysem. Emfysem kan påvises radiologisk vha. røntgen eller CT (computed tomografi) af lungerne, og gentagne CT-scanninger kan anvendes til at følge udviklingen af emfysem i form af tab af lungevæv (faldende lungedensitet) (1,2). Et A1AT-niveau på mindst 25-30 % af det normale er nødvendig for en normal beskyttelse af lungevævet (1). I nogle tilfælde kan A1AT-mangel føre til levercirrose hos spædbørn og voksne, som følge af ophobning af defekt protein i levercellerne. Der er ingen dokumenteret effekt af substitutionsbehandling med human A1AT på udviklingen af leversygdom (1,2).

A1AT-mangel diagnosticeres ved måling af niveauet af A1AT-protein i blodet. De fleste (men ikke alle) patienter med emfysem udvikler kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). KOL diagnosticeres ved undersøgelse af lungefunktionen. Udvikling af KOL ses specielt hos rygere, som kan udvikle emfysem i en tidlig alder (ca. 40-årsalderen). Disse patienter har en markant nedsat livslængde, i forhold til den øvrige befolkning (2). Ved svær emfysem-udvikling har patienter en øget risiko for exacerbationer (akut sygdomsforværring), hyppige indlæggelser og kan ved meget svær sygdom have behov for konstant iltbehandling.

Incidensen i Danmark er ca. 1 pr. 1.600 nyfødte, svarende til at der fødes ca. 40 børn med alvorlig A1AT-mangel (PiZZ) om året (1,2). Få af disse patienter, specielt rygere, vil udvikle lungesygdom, mens ca. 10 % vil udvikle levercirrose (2). Udvikling af lungeemfysem/KOL i tidlig alder eller leversygdom uden kendt årsag bør vække mistanke om A1AT-mangel og føre til bestemmelse af A1AT-niveau i blodet. Ansvarlige for det danske A1AT-register estimerer, at cirka 80 patienter aktuelt er kandidater til behandling med A1AT, og cirka 10 nye patienter kommer til om året.

## 1.3 Nuværende behandling

Retningslinjer for behandling af A1AT-mangel hos emfysepatienter i Danmark omfatter ingen behandlinger, som kan påvirke udviklingen af emfysem. Behandlingsmålet er derfor symptomlindring, dvs. at lindre åndenød og nedsætte risikoen for forværringer (exacerbationer). Den centrale behandling er rygestop hos patienter, som er rygere. Den medicinske behandling følger retningslinjerne for behandling af KOL og består primært af inhalationspræparater, i form af bronkieudvidende lægemidler og eventuelt kortikosteroider (1,2). I senere stadier af sygdommen har patienter typisk behov for iltbehandling og kan i sidste ende være kandidater til lungetransplantation eller operation, hvor lungevolumen reduceres.

## 1.3 Behandling med A1AT

### Indikation

A1AT er indiceret til vedligeholdelsesbehandling med henblik på at forhale progression af emfysem hos voksne med dokumenteret alvorlig alfa-1-proteinasehæmmersmangel (f.eks. genotyperne PiZZ, PiZ (null), Pi (null,null), PiSZ). Patienten skal være i optimal behandling og udvise tegn på progredierende lungesygdom (f.eks. lavere forventet ekspirationsvolumen pr. sekund (FEV1) end forventet, forringet gangkapacitet eller et øget antal exacerbationer) ifølge evaluering af en læge, der har erfaring i behandling af A1AT mangel.

### Virkningsmekanisme

A1AT udvundet fra humant plasma gives for at øge plasmakoncentrationen af A1AT hos patienter med svær A1AT-mangel, med henblik på at forhale udviklingen af emfysem.

### Dosering

Den anbefalede dosis er 60 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt som intravenøs infusion (1–3).

### 1.3.1 Komparator

Medicinerådet har defineret rygestop og KOL-behandling som komparator, se tabel 1.

Tabel 1: Definerede population og komparator.

Population	Komparator
Patienter med dokumenteret alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel (genotype PiZZ) og påvist progredierende emfysem. Patienter skal være ikke-rygere eller ophørt med rygning min 6 mdr. før behandling og have A1AT serumkoncentration $\leq 11 \mu\text{M}$ og FEV1 35-70 % af forventet	Rygestop og KOL-behandling

## 1.4 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af A1AT som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- Hvad er værdien af A1AT til patienter med svær alfa-1-antitrypsinmangel?

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

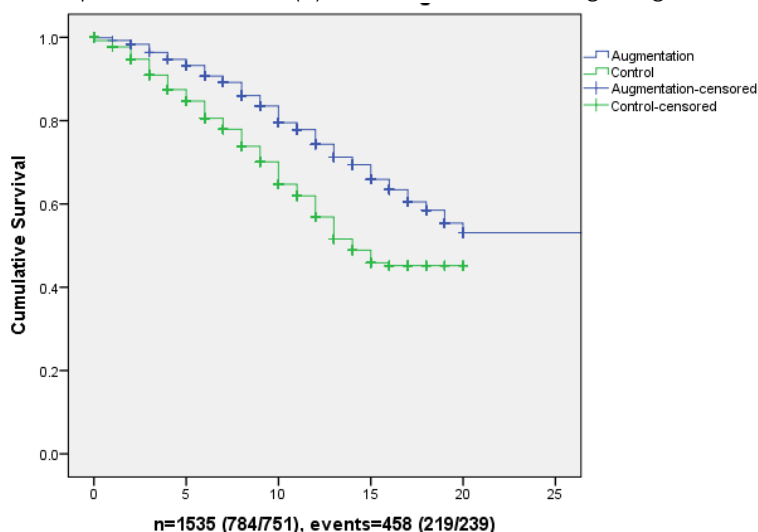
I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med A1AT og den standardbehandling med den standardbehandling alene. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Leverandørs analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af A1AT-mangel. Behandling med A1AT initieres ved en gennemsnitsalder på 50 år og definerer modellens startpunkt. Modellen er en simpel omkostningsanalyse og baserer sig på det årlige ressourcetræk for behandling med A1AT i tillæg til standardbehandling mod standardbehandling alene. Denne årlige cyklus fortsættes i det antal år patienten forventes at være i behandling. Analysen baserer sin tidshorizont på fortrolige registerstudiedata.

Behandlingslængden baseret på de fortrolige data er henholdsvis [redacted] for A1AT og [redacted] for standardbehandling. Data stammer fra et uafhængigt registerstudie (fortrolig data) som stemmer overens med ekstrapolering af det pivotale studie RAPID-OLE's studiedata som estimerer en forlænget levetid på 6 år.(4,5) Ovenstående markerede estimater er gennemsnitsværdier fra det uafhængige register studie. Nedenstående figur er fra abstractet på studiet Ellis et al.(5) Den blå kurve er A1AT og den grønne kurve er kontrolgruppen. (5)



Figur 1: Kaplan-Meier kurve over overlevelse eller tid til lungetransplantation i år

#### Amgros' vurdering

Den relativt simple modelopbygning medfører en del usikkerheder. Tidshorizonten er i sig selv usikker, da den beror på ekstrapolering af tidlig, upubliceret data. Mortalitet er inkluderet i form af antallet af behandlingsår for intervention og komparator. Leverandør har ikke inkluderet potentielle besparelser, i form af reduceret medicinforbrug, reduktion eller udskydelse af lungetransplantationer, reduceret behov for lunge rehabilitation osv. som kunne være forventet grundet en langsommere progression af sygdommen.

Leverandør har forsøgt at begrænse usikkerhederne ved at anvende en simpel model. Da behandlingslængden er meget afhængig af effekten af lægemidlet, vurderer Amgros, at dette er en af de betydningsfulde parametre for resultatet. Jo længere behandlingslængde, jo større meromkostninger. Amgros' udpegede klinikere vurderer, at der ikke vil være forskel i omkostninger forbundet med behandling ud over tilføjelsen af A1AT. Derfor vælger Amgros at acceptere leverandørs antagelser og vurderer, at usikkerhederne forbundet med analysen er moderate.



## 2.1.2 Analyseperspektiv

Leverandør har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Omkostninger der ligger efter det første år er diskonteret med en rate på 4 % per år. Leverandør præsenterer omkostninger per år, for 5 år og for 22 år. Livstidshorizonten på 22 år er baseret på upubliceret data som nævnt under afsnit 2.1.1. Hovedanalysen benytter livstidshorizonten på 22 år. Dette er valgt, da leverandør forventer, at vedligeholdelsesbehandling fortsættes til patientens død.

### Amgros' vurdering

Amgros præsenterer ikke resultaterne for analyserne med tidshorisonter på 1 år og 5 år, da disse ikke vurderes at være klinisk repræsentative. Amgros præsenterer derfor kun analysen med en tidshorizont på livstid, svarende til 22 år.

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

## 2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegøres for hvordan og hvilke omkostninger leverandør har inkluderet i analysen. Rygestopkurser er ikke inkluderet, da indikationen udelukker patienter, der ikke har været røgfri i 6 måneder.

### Lægemiddelomkostninger

Leverandør har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive lægemidlers produktresumé og priserne er fra Amgros, se tabel 2.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (pakkepriser).

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Respreeza	1000 mg	1 stk.	██████	Amgros
Prolastina	1000 mg	1 stk.	██████	Amgros
Influenza vaccination (Influvac)	1 hætteglas	10 stk	██	Amgros
Pneumokok vaccination (Prevenar 13)	0,5 ml	1 stk	██████	Amgros
Eklira Genuair	322 mikrogram	60 doser	██████	Amgros
Serevent diskos	50 mikrogram	60 doser	██████	Amgros
Foradil	12 mikrogram	60 stk	██	Amgros
Giona Easyhaler	100 mikrogram	200 doser	██████	Amgros
Myfenax	500 mg	150 stk	██████	Amgros
Ciqorin	100 mg	50 stk	██████	Amgros

Prednisolon	5 mg	300 stk	████	Amgros
Trimopan	100 mg	100 stk	██	Amgros
Sulfametizol	500 mg	48 stk	████	Amgros
Omeprazol	20 mg	100 stk	████	Amgros
Pravastatin	20 mg	100 stk	██	Amgros
Amoxar	500 mg	20 stk	████	Amgros

### Amgros' vurdering

Influenzavaccinationen (Influvac) er udgået d. 04-11-2019. Dette er ikke blevet rettet da det er af ingen betydning for analysen. Det billigste lægemiddel indeholdende A1AT anvendes i alle SAIP analyser.

Amgros vurderer, at lægemiddelomkostninger for A1AT er den absolut mest drivende faktor for meromkostningerne i modellen. Leverandørs tilgang accepteres.

### Hospitalsomkostninger

Leverandør har inkluderet hospitalsomkostninger. Leverandør inkluderer omkostninger til lungetransplantationer og exacerbationer, men ligestiller dog frekvensen og dermed omkostningerne for disse mellem interventionen og komparator. Interventionen anvendes som et tillæg til standardbehandlingen. Det betyder, at leverandør anvender de samme omkostninger for både intervention og komparator forbundet med standardbehandling.

Leverandør inkluderer ikke eventuelle besparelser forbundet med forhalet sygdomsprogression i forbindelse med lungefunktion. Leverandør inkluderer heller ikke oxygenterapi, da dette vurderes at være relevant for 5 % af populationen og denne andel er ens for både intervention og komparator. Leverandør har heller ikke inkluderet oplæring af sygeplejersker i forbindelse med oplæring af patienter til selvadministration af A1AT. Leverandør inkluderer heller ikke den genetiske test for A1P1.

Hospitalsomkostningerne inkluderet i modellen fremgår i Tabel 3.

Tabel 3: Leverandørs inkluderede hospitalsomkostninger, DKK.

	Frekvens	Pris [DKK]	DRG-kode
Lungetransplantation	2 % per år	541.073	26MP07
Rehabilitering efter lungetransplantation	2 % per år	59.457	23MA01
Spirometri test	Per time	573	Antaget at være samme takst som besøg hos lungespecialist
CT-scanning	Diagnostisk engangs anvendelse	1.821	30PR07
Exacerbation	2,4 per år	21.196	04MA12
Lægebesøg hos lungespecialist	Per time	573	Timeløn fra krl.dk

Sygeplejerske tid for influenzavaccination i primærsektor	Per time	259,93	Timeløn fra krl.dk
Sygeplejerske tid for infusion	Per time	259,93	Timeløn fra krl.dk

### Amgros' vurdering

Der eksisterer ikke data for omkostningerne, som leverandør har fravalgt at inkludere. Amgros er enig med leverandør i, at omkostningerne for oxygenterapi, genetik test, oplæring af sygeplejerske og forhaling af emfysem formentlig ikke påvirker resultatet i en betydningsfuld grad. CT-scanninger forventes at anvendes som monitoring hvert anden år for A1AT patienters fremgang. Derfor vælger Amgros at tilføje omkostninger forbundet med CT-scanning i egen hovedanalyse. Amgros ændrer også omkostningen for infusion til DRG-taksten 07MA98 på 3.110 DKK. Amgros vurderer dette er den korrekte og mest retvisende metode at reflekterer denne ydelse på.

*Leverandørs tilgang accepteres. Amgros ændrer dog frekvens af CT-scanninger til hvert anden år, efter samtale med klinikere. Derudover ændrer Amgros også infusionsomkostningen til DRG-taksten 07MA98.*

### Omkostninger til bivirkninger

Leverandør inkluderer ikke bivirkninger for A1AT, da disse ikke vurderes at være behandlingskrævende.

### Amgros' vurdering

*Amgros finder leverandørs tilgang acceptabel, og af lille betydning, da bivirkninger ifølge studierne er af mild grad og har mindre indflydelse på analysens resultater.(4) Amgros har valideret denne antagelse med regionernes udpegede klinikere, der bekræfter leverandørs antagelse.*

### Patientomkostninger

Leverandør har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, infusionstid og transporttid.

Leverandør medtager patientomkostninger for hjemmeinfusion, infusion på hospitalet og transporten for de patienter der modtager infusion på hospitalet. Leverandør estimerer derudover, at 80 % af patienterne modtager infusion hjemme. I tabel 4 vises leverandørs estimerede patientomkostninger per år.

Tabel 4: Leverandørs estimerede patientomkostninger per år.

Human alfa-1-antitrypsin	Ressourcer	Omkostninger per år [DKK]
Patienttid, omkostning ved hjemmeinfusion (80%)	25 min ugentlig	3.120
Patienttid, omkostning ved infusion på hospitalet (20%)	40 min for rejsetid 45 min for infusion, ugentligt	2.652
Patienttid, transport for infusion på hospital	24 km per besøg	494
<b>Patientomkostning per år [DKK]</b>		<b>6.266</b>

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

*Amgros vurderer, at det er problematisk at estimere præcis, hvor stor en andel af patienterne, der reelt kan modtage infusion hjemme. Amgros accepterer leverandørs tilgang, da data på dette område ikke er tilgængeligt. Derudover har regionernes klinikere vurderet, at det er en rimelig antagelse, at 80% af patienter modtager hjemmeinfusion. Dertil har betydningen af disse omkostninger lille til ingen effekt på resultatet.*

## **2.2 Følsomhedsanalyser**

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

- Prisen på A1AT justeres med  $\pm 30\%$
- Proportionen af A1AT-patienter, der modtager lunge transplantationer justeres med  $\pm 30\%$
- Antallet af årlige exacerbationer for A1AT patienter justeres med  $\pm 30\%$

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

Amgros vurderer, at følsomhedsanalyserne er relevante, men ikke påvirker resultatet i betydelig grad. Den parameter, der har størst indflydelse på resultaterne, er den pris A1AT indkøbes til.

*Amgros accepterer leverandørs følsomhedsanalyser, men præsenterer dem ikke her.*

## 3 RESULTATER

### 3.2 Leverandørs hovedanalyse

Resultaterne fra leverandørs hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Leverandør estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient, for A1AT sammenlignet med den nuværende standardbehandling til at være ca. [REDACTED] DKK for livslang behandling.

Meromkostningerne i AIP er 9.363.000 DKK.

Tabel 5: Resultatet af leverandørs hovedanalyse med livstidshorisont, SAIP, DKK, diskonteret.

	A1AT	Standardbehandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	1.025.347	732.772	292.575
Patientomkostninger	108.352	7.954	100.398
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Amgros' vurdering

Amgros påpeger, at den primære omkostningsdriver i analysen er prisen på A1AT. Da A1AT er en tilføjelse til den nuværende behandling i analysen, er omkostningerne forbundet med behandling med A1AT en ekstraomkostning for regionerne. Leverandør har ikke inkluderet omkostninger som medicinforbrug, ændring af lungetransplantationsrater eller ændret behov for lungerehabilitering.

Amgros er enig i denne tilgang og finder den acceptabel.

### 3.3 Amgros' hovedanalyse

Amgros har ændret følgende parametre i leverandørens hovedanalyse, der præsenteres som Amgros' hovedanalyse:

- CT-scanning er tilføjet for hvert andet år for A1AT og DRG-takst ændret til 2.531 DKK (36PR07)
- Tilføjet DRG takst per infusion 3.110 DKK (07MA98)

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i Tabel 6

Amgros estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for A1AT sammenlignet med standardbehandling til at være ca. [REDACTED] DKK for livstidsbehandling.

Meromkostningerne i AIP er 9.729.000 DKK.

Tabel 6: Resultatet af Amgros' hovedanalyse med livstidshorisont, SAIP, DKK, diskonteret.

	A1AT	Standardbehandling	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	1.391.496	732.772	658.724
Patientomkostninger	108.352	7.954	100.398
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at A1AT vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A1AT bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- A1AT bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem de to scenarier.

### 4.1 Leverandørs estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Leverandør antager et patientantal på 100 patienter jf. protokollen.(1) Leverandør antager også et øget patientoptag over tid, startende på 15 patienter i år 1 og sluttende på 85 patienter i år 5.

Tabel 7 viser leverandørs estimat af antal patienter årligt.

Tabel 7: Leverandørs estimat af antal nye patienter per år.

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Human alfa-1-antitrypsin	15	25	45	65	85	0	0	0	0	0
Den nuværende standardbehandling	85	75	55	35	15	100	100	100	100	100

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

I tiden fra protokollen blev godkendt og til vurderingsrapporten for merværdien for A1AT blev godkendt, blev patientpopulationsestimatet specificeret til 80 patienter fra 100 patienter. Derfor udarbejder Amgros sin egen budgetkonsekvensanalyse, med ændret markedsopslag, men med en patientpopulation på 80 patienter. Vurderingsrapporten beskriver derudover også, at der vil være 10 nye patienter per år.(2)

Derudover vurderer Amgros, at der ved en anbefaling vil ske et markedsopslag på 100% i år 3 af de patienter, der vurderes at være kandidater til behandlingen.

På baggrund af dette udfører Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet ændres til 80 patienter der kandidater til behandlingen og 10 nye patienter per år.

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Leverandør har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, men har ekskluderet patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer leverandør, at anvendelse af A1AT vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK fra første år til år 5, ved anbefaling.

Leverandørs estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 8.

Tabel 8: Leverandørs 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>	■	■	■	■	■

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til leverandørens analyse:

- Patienter, der vurderes at være kandidater til den pågældende indikation, er rettet til 80 patienter med 10 nye patienter per år jf. vurderingsrapporten (2), med 50 patienter i år 1
- Markedsoptaget er 100% fra år 3 og fremad

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af A1AT vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK fra første år til år 5, ved anbefaling, se tabel 9.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 78 mio. DKK i år 5.

Tabel 9: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 100 %, 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 A1AT i tillæg til nuværende standardbehandling er forbundet med ekstremt høje meromkostninger sammenlignet med behandling med den nuværende standardbehandling alene. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for A1AT.

Resultaterne i modellen er baseret på ens omkostninger for både lungetransplantationer og exacerbationer for patienter behandlet med A1AT og komparator. Disse omkostninger kan variere, hvis der viser sig at være større forskelle imellem de to behandlinger end antaget i denne analyse. Da lægemiddelomkostningerne for A1AT udgør ca. 95 % af meromkostningerne over 22 år, vil dette dog have en begrænset betydning for det samlede resultat af analysen. Meromkostningerne vil altså stadig vurderes at være ekstremt høje sammenlignet med komparator.

Amgros gør opmærksom på, at behandlingens længde for denne behandling er særlig vigtig for meromkostningerne. En kortere behandlingens længde vil reducere meromkostningerne, og en længere behandlingens længde vil øge meromkostningerne. Dette vil ikke påvirke budgetkonsekvenserne over 5 år. Amgros vurderer, at en lang behandlingens længde på 22 år er realistisk. Nogle patienter kan muligvis behandles i kortere tid, hvilket selvfølgelig vil reducere meromkostningerne for disse patienter.

Lungetransplantationer kan muligvis vise sig at blive udskudt for nogle patienter som modtager A1AT, grundet langsommere degradering af deres lungefunktion, hvilket vil udskyde omkostningerne forbundet med lungetransplantation, som er estimeret til at være ca. 500.000 DKK. Lungetransplantationen kan potentielt blive udskudt så længe, at patienterne ikke længere er kandidater til lungetransplantationen grundet alder. Manglende lungetransplantation vil resultere i en besparelse for A1AT patienter, men vil også have betydning for patientens livskvalitet. Dette er dog først et scenarie, der vil udspille sig efter 15-20 års behandling, og desuden vil meromkostningerne stadig vurderes at være ekstremt høje.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. medicinraadets-protokol-for-vurdering-af-human-alfa-1-antitrypsin-til-alvorlig-alfa-1-antitrypsinmangel-vers-11. :1–14.
2. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af human alfa-1- antitrypsin til behandling af alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel.
3. Place C, Wharf C, Telephone UK, Agency EM. Respreeza. 2016;44(0):1–3.
4. Rahaghi FF, Miravitlles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha-1 antitrypsin deficiency: A look at the evidence. Vol. 18, Respiratory Research. BioMed Central Ltd.; 2017.
5. P Ellis, K Holm, R Choate, D Mannino, R Stockley, R Sandhaus AT. Comparison of outcomes in augmentation naïve and augmented patients with alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease.

