
DORAVIRIN (PIFELTRO/DELSTRIGO)

HIV-1-INFEKTION HOS VOKSNE

OPSUMMERING

Baggrund

Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) indiceret til behandling af HIV-1-infektion uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudin eller tenofovir disoproxil. Det forventes, at ca. 200 nye patienter per år diagnosticeres med HIV-1-infektion. Derudover forventes det, at patienter, der skal skifte behandling også kan behandles med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo). Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af MSD.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med behandling med efavirenz + to NRTIs eller darunavir/ritonavir + to NRTIs til voksne patienter.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med komparatorer. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) ca. 30.000 DKK. sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og 10.000 DKK. sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs.

De gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient forbundet med behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil være ca. 16.000 DKK. sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og -1.000 DKK. sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som standardbehandling vil være ca. 7 mio. DKK. ved år 5.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) er forbundet med begrænsede meromkostninger sammenlignet med komparatorer. Meromkostningerne er i denne analyse udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) og komparator.

Liste over forkortelser

AIDS	Aquired immunodeficiency syndrome
AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
HIV	Human immundefektvirus
NRTIs	Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
SPC	Summary of Product Characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med Biktarvy	7
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	10

3 Resultater	11
3.1 Ansøgers hovedanalyse	11
3.2 Amgros' hovedanalyse	11
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	11
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	12

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimer	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	16

5 Diskussion	16
---------------------	-----------

6 Referencer	18
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning		
Lægemiddelfirma:	MSD Danmark ApS	
Handelsnavn:	Pifeltro	Delstrigo
Generisk navn:	Doravirin	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil
Indikation:	Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.	Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med hiv-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.
ATC-kode:	J05AG	J05AR

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	13-12-2018
Endelig rapport færdig:	23-01-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	41 dage
Arbejdsgruppe:	Line Brøns Jensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen Louise Greve Dal Lianna Christensen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler, vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) er en behandling indiceret til behandling af HIV-1-infektion uden tidligere eller aktuel viral resistens til NNRTI-gruppen. MSD (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) og har den 13.12.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) 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 doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analysen sammenlignes behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) med behandling med efavirenz + to NRTIs og darunavir/ritonavir + to NRTIs, der er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling(1).

1.2 Patientpopulation

HIV-infektion er en kronisk infektion med human immundefektvirus (HIV), som primært overføres seksuelt og via blod. HIV angriber immunforsvaret ved at inficere CD4-positive T-hjælperlymfocytter (kaldet CD4-celler), som er en type af hvide blodlegemer og en del af immunforsvaret. Behandles infektionen ikke, vil virus forårsage, at CD4-cellerne ødelægges, og mængden af CD-4 celler vil falde. En aftagende mængde af CD4-celler vil medføre en tiltagende svækkelse af immunforsvaret, som vil resultere i, at den inficerede person udvikler acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) og slutteligt dør(1).

HIV er særlig prævalent blandt mænd, som har sex med mænd, personer med blødersygdom, stofmisbrugere og personer fra Afrika syd for Sahara(2).

Der findes to typer af HIV; type 1 og 2. Den langt overvejende del af den danske patientpopulation har HIV-1-infektion. Der lever kun få personer med HIV-2-infektion i Danmark. Incidensen af nydiagnosticerede HIV-patienter i Danmark har i mange år ligget stabilt mellem 200 og 300(3,4). I 2016 fik 182 personer i Danmark diagnosen HIV. Herudover blev der anmeldt 62 personer, som allerede var diagnosticeret i udlandet(3).

Det estimeres, at der ved udgangen af 2016 levede omkring 6.200 mennesker med HIV i Danmark(3). Ifølge data fra Det Danske HIV Kohorte Studie var i alt 5.502 af de HIV-inficerede personer på dette tidspunkt under antiretroviral behandling(2).

De antiretrovirale lægemidler virker på de proteiner, som HIV-partiklen indeholder, og som er nødvendig for HIV-partiklens syntese og fortsatte evne til at inficere nye CD4-celler. De mest hyppigt anvendte antiretrovirale midler kan inddeles i fire forskellige grupper efter virkningsmekanisme(2–4):

1. Nukleosid- og nukleotid-revers-transkriptasehæmmere (NRTIs) hæmmer HIV revers-transkriptase
2. Non-nukleosid-revers-transkriptasehæmmere nedsætter ligesom NRTIs også aktiviteten af HIV revers-transkriptase
3. Integrasehæmmere inhiberer aktiviteten af den HIV-kodede integrase
4. Proteasehæmmere inhiberer den HIV-specifikke protease

1.3 Behandling med doravirin (Pifeltro/Delstrigo)

Indikation

Doravirin (Pifeltro) har følgende EMA-indikation: Doravirin i kombination med andre antiretrovirale produkter til behandling af voksne inficeret med HIV-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen.

Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil (Delstrigo) har følgende EMA-indikation:

Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil til behandling af voksne inficeret med HIV-1 uden aktuel eller tidligere påvist viral resistens til NNRTI-gruppen, lamivudine eller tenofovir.

Virkningsmekanisme

Doravirin er en pyridinone NNRTI, der inhiberer aktiviteten af HIV revers-transkriptase og hæmmer herved virusreplikation.

Dosering

Doravirin (Pifeltro) administreres som enkelt tablet á 100 mg i kombination med andre antiretrovirale lægemidler én gang i døgnet.

Doravirin/lamivudine/tenofovir disoproxil (Delstrigo) administreres som kombinationstablet indeholdende 100 mg doravirin, 300 mg lamivudin og 245 mg tenofovir disoproxil én gang i døgnet.

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som følgende:

P1: Efavirenz sammen med to NRTIs.

P2: Darunavir/ritonavir sammen med to NRTIs.

I Danmark findes der 38 forskellige behandlingskombinationer, der er inkluderet i en behandlingsvejledning og lægemiddelrekommandation. Da der er tale om en viral infektion, vil nogle patienter udvikle resistens overfor nogle lægemidler i de 38 forskellige behandlingskombinationer. Resistensudvikling vil derfor have stor betydning for, hvor mange af de resterende behandlingskombinationer, der er mulige at anvende til den specifikke patient.

Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignes, i Medicinrådets protokol for vurdering af den kliniske merværdi, med nummer 1 (efavirenz) og nummer 7 (darunavir/ritonavir) i den nuværende lægemiddelrekommandation. De resterende 36 behandlingskombinationer bliver derfor ikke behandlet i den økonomiske analyse, som ansøger har indsendt til Amgros.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med doravirin sammenlignet med enten efavirenz + to NRTIs eller darunavir/ritonavir + to NRTIs for følgende population:

- Behandlingsnaive patienter med HIV-1-infektion

Den godkendte indikation omfatter også patienter, som skal skifte behandling, der ikke er resistente overfor integrasehæmmere, emtricitabine eller tenofovir. Fagudvalget vurderer, at sammenligningen med komparator for behandlingsnaive kan ekstrapoleres til denne patientgruppe(1).

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) med behandling med efavirenz + to NRTIs eller darunavir/ritonavir + to NRTIs til voksne patienter med HIV-1-infektion.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsmodel for behandling af patienter i den nævnte population.

Ansøger har valgt at sammenligne doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) med:

- **P1:** Efavirenz + tenofovir disoproxil + Epivir®
- **P2:** Prezista + Norvir® + tenofovir disoproxil + Epivir®

Ansøger benytter altså de samme NRTIs, som er inkluderet i kombinationstabletten Delstrigo (doravirin + lamivudin + tenofovir disoproxil).

Ansøger antager, at behandlingsforløbene for intervention og komparator er identiske, og at effekten er helt ens. Frafald inkluderes således ikke i analysen. Dog inkluderes omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger. Der er tale om en simpel analyse, der udelukkende inkluderer lægemiddelomkostninger for intervention og komparatorer, samt omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger.

I modellen antages, at alle behandlingsnaive patienter, der starter i behandling med enten intervention eller komparatorer, fortsætter med behandlingen resten af deres liv.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at modellens grundlæggende struktur er nogenlunde rimelig, om end forsimplet i forhold til det naturlige sygdomsforløb. Modellen inkluderer blandt andet ikke omkostninger forbundet med ressourcetræk på sundhedsvæsenet eller betydningen af behandlingsskift i tidshorizonten. Modellen er derfor blot en simpel beregning på lægemiddelomkostninger og omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger.

Amgros vurderer, at det er rimeligt, når ansøger benytter tenofovir disoproxil + Epivir® som de to NRTIs i tillæg til doravirin (Pifeltro), efavirenz og darunavir/ritonavir.

Amgros har 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 4 klinikere, der svarede på spørgsmål angående ansøgers modelstruktur og estimater. På baggrund af deres svar har Amgros ikke fundet grund til at ændre i modeltilgangen.

Amgros accepterer den simple modeltilgang.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen inkluderer lægemiddelomkostninger og omkostninger forbundet med behandling af bivirkninger. Tidshorizonten i analysen er 48 uger jf. de pivotale studier(5,6). Det antages, at en måned er lig med 30 dage, og at 48 uger svarer til 11 måneder.

Amgros' vurdering

Analysens perspektiv er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse.

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkeligt lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen for den angivne population, da patienterne antages at få behandlingen resten af deres liv, grundet HIV-1-infektionens kroniske karakter. Det antages ikke, at omkostningerne skifter per år over livstidsbehandlingen, hvorfor 48 uger anses som en relevant tidshorisont.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisonten.

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har for alle inkluderede lægemidler anvendt SPC'erne for lægemidlerne(7,8). Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabel 1 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, DKK, AIP (november/december 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr. pakning	Kilde
Doravirin (Pifeltro)	100 mg	30 tabletter	4.029	Ansøgers data
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	100/300/245 mg	30 tabletter	4.915	Ansøgers data
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Teva")	245 mg	30 tabletter	3.100	Medicinpriser.dk (Tenofovir disoproxil "Teva")
Lamivudin (Epivir®)	300 mg	30 tabletter	1.103	Medicinpriser.dk (Epivir®)
Efavirenz (Efavirenz "Teva")	600 mg	30 tabletter	1.075	Medicinpriser.dk (Efavirenz "Teva")
Darunavir (Prezista)	800 mg	30 tabletter	2.842	Medicinpriser.dk (Prezista)
Ritonavir (Norvir®)	100 mg	30 tabletter	279	Medicinpriser.dk (Norvir®)

Ansøger antager, at patienter behandles med én tablet dagligt over hele tidshorisonten – uanset behandlingsregime. Tidshorisonten er som tidligere beskrevet defineret som 48 uger bestående af 11 måneder á 30 dage.

Tabel 2 illustrerer administreringen af lægemidlerne, som anvendes i analysen og prisen per 48 uger.

Tabel 2: Lægemediomkostninger per 48 uger, DKK, AIP (november/december 2018)

Behandlingsregime	Antal tabletter per måned	Pris pr. pakning	Omkostning per 48 uger
Doravirin (Pifeltro)	30 stk.	4.029	44.320
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	30 stk.	4.915	54.060
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Teva")	30 stk.	3.100	34.100
Lamivudin (Eпивir®)	30 stk.	1.103	12.128
Efavirenz (Efavirenz "Teva")	30 stk.	1.075	11.821
Darunavir (Prezista)	30 stk.	2.842	31.258
Ritonavir (Norvir®)	30 stk.	279	3.074

Amgros' vurdering

Doseringen og administration af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SPC'er(7,8).

Amgros retter dog omkostningerne således, at disse udregnes med 365,25 dage per år.

Amgros accepterer den valgte tilgang til dosering af lægemidlerne, men retter dog udregningsmetoden således, at denne benytter 365,25 administrationer per år som fundament i Amgros' hovedanalyse. Desuden opdateres AIP-priserne, så disse gælder fra januar 2019.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger, der har frekvens $\geq 5\%$ fra de kliniske studier for enten doravirin eller komparatorer(5,6). Til hver bivirkning har ansøger fundet den relevante DRG-takst for behandling af den pågældende bivirkning.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer den valgte tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der undersøger den gennemsnitlige bivirkningsrelaterede omkostning per patient i en tidshorisont på 96 uger, jf. upublicerede opfølgingsdata.

Amgros' vurdering

Ansøger har indsendt upublicerede opfølgingsdata til Amgros for 96 uger. For bivirkninger, hvor 96 ugers data ikke har været tilgængeligt, har ansøger benyttet data for 48 uger, jf. ansøgers hovedanalyse.

Amgros mener, at følsomhedsanalysen har lille betydning for det samlede resultat. Følsomhedsanalysen er desuden ufuldstændig, da kun udvalgte bivirkninger er opdateret med 96 ugers-data, og der desuden er ekskluderet lægemediomkostninger i analysen.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med efavirenz + to NRTIs på henholdsvis ca. 25.000 kr. og -12.000 DKK.

For sammenligningen mellem doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) og darunavir/ritonavir + to NRTIs resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger per patient på henholdsvis ca. 10.000 DKK. og -26.000 Dkk.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 3 og tabel 4.

Tabel 3: Resultat af ansøgers hovedanalyse med komparator efavirenz, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Efavirenz + to NRTIs
Lægemiddelomkostninger	90.548	54.060	58.048
Bivirkningsrelaterede omkostninger	16.361	16.361	24.172
Totale omkostninger	106.909	70.421	82.220
Inkrementelle omkostninger	24.689	- 11.800	-

Tabel 4 Resultat af ansøgers hovedanalyse med komparator darunavir/ritonavir, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Darunavir/ritonavir + to NRTIs
Lægemiddelomkostninger	90.548	54.060	80.559
Bivirkningsrelaterede omkostninger	14.986	14.986	14.588
Totale omkostninger	105.534	69.045	95.147
Inkrementelle omkostninger	10.386	- 26.102	-

3.1.1 Ansøgers følsomhedsanalyse

Ansøger har lavet en følsomhedsanalyse, der undersøger omkostningerne forbundet med behandling af bivirkninger baseret på opfølgingsdata for 96 uger.

Resultatet fra ansøgers følsomhedsanalyse har minimal betydning for resultatet og præsenteres derfor ikke her.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

- Amgros opdaterer AIP-priser, så der benyttes det billigste alternativ gældende fra januar 2019

- Amgro justerer udregningen af antal administrationer per år således, at 1 år = 365,25 dage

3.2.2 Resultat af Amgro's hovedanalyse

Resultaterne fra Amgro's hovedanalyse præsenteres i tabel 5.

Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser, DKK., AIP (januar 2019)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr. pakning	Kilde
Doravirin (Pifeltro)	100 mg	30 tabletter	4.029,00	Ansøgers data
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	100/300/245 mg	30 tabletter	4.915,00	Ansøgers data
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Accord")	245 mg	30 tabletter	1.478,00	Medicinpriser.dk (Tenofovir disoproxil "Accord")
Lamivudin (Lamivudine "Sandoz")	300 mg	30 tabletter	447,00	Medicinpriser.dk (Lamivudine "Sandoz")
Efavirenz (Efavirenz "Sandoz")	600 mg	30 tabletter	852,54	Medicinpriser.dk (Efavirenz "Sandoz")
Darunavir (Prezista)	800 mg	30 tabletter	2.842,61	Medicinpriser.dk (Prezista)
Ritonavir (Norvir®)	100 mg	30 tabletter	279,44	Medicinpriser.dk (Norvir®)

Tabel 6 illustrerer administreringen af lægemidlerne, som anvendes i Amgro's hovedanalyse og prisen per 48 uger.

Tabel 6 Lægemedielomkostninger per 48 uger, DKK., AIP (januar 2019)

Behandlingsregime	Antal tabletter per måned	Pris pr. pakning	Omkostning per måned
Doravirin (Pifeltro)	30,44 stk.	4.029,00	45.280
Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	30,44 stk.	4.915,00	55.237
Tenofovir disoproxil (Tenofovir disoproxil "Accord")	30,44 stk.	1.478,00	16.610
Lamivudin (Lamivudine "Sandoz")	30,44 stk.	447,00	5.024
Efavirenz (Efavirenz "Sandoz")	30,44 stk.	852,54	9.581
Darunavir (Prezista)	30,44 stk.	2.842,61	31.935
Ritonavir (Norvir®)	30,44 stk.	279,44	3.140

I tabel 7 og 8 ses resultatet af Amgros' hovedanalyse for doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) sammenlignet med henholdsvis efavirenz + to NRTIs og darunavir/ritonavir + to NRTIs.

De inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil være ca. -1.200 DKK. – 30.000 DKK.

Tabel 7 Resultat af Amgros' hovedanalyse med komparator efavirenz, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil	Efavirenz + to NRTIs
Lægemedielomkostninger	72.490	59.840	33.817
Bivirkningsrelaterede omkostninger	16.361	16.361	24.172
Totale omkostninger	88.851	76.202	57.989
Inkrementelle omkostninger	30.863	18.213	-

Tabel 8 Resultat af Amgros' hovedanalyse med komparator darunavir/ritonavir, gns. omkostninger per patient, DKK., AIP

	Doravirin + to NRTIs	Doravirin/lamivudin/ tenofovir disoproxil	Darunavir/ritonavir + to NRTIs
Lægemedielomkostninger	72.490	59.840	61.436
Bivirkningsrelaterede omkostninger	14.986	14.986	14.588
Totale omkostninger	87.476	74.826	76.024
Inkrementelle omkostninger	11.452	-1.198	-

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Medicinrådet angiver i protokollen for vurdering af den kliniske merværdi af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) til HIV-1-infektion, at ca. 200 patienter i 2016 blev diagnosticeret med HIV.(1)

Ansøger har antaget, at 210 patienter er potentielle kandidater til behandling med doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo). Dette antal baserer de på blandt andet prævalensdata, gældende lægemiddelrekommandation og aktuelle salgsdata.

Ansøger har antaget, at 30% af patienterne, der behandles med doravirin vil få Delstrigo kombinationstablet, mens 70% vil blive behandlet med Pifeltro enkeltstoftablet.

Ansøgers estimerede patientantal er vist i tabel 9.

Tabel 9 Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

Antal patienter	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) anbefales ikke					
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	0	0	0	0	0
Efavirenz + to NRTIs	150	150	150	150	150
Darunavir/ritonavir + to NRTIs	60	60	60	60	60
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) anbefales					
Doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo)	38	38	38	38	38
Efavirenz + to NRTIs	142	142	142	142	142
Darunavir/ritonavir + to NRTIs	30	30	30	30	30

Amgros' vurdering af estimeret patientantal

Amgros vurderer, at ansøgers estimater virker rimelige.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 600.000 DKK. per år ved år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 10.

Tabel 10 Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK., ikke-diskonterede tal, baseret på AIP.

AIP	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Doravirin anbefales ikke	19,68	39,36	59,05	78,73	98,41
Doravirin anbefales	19,80	39,60	59,40	79,20	99,00
Totale budgetkonsekvenser	0,12	0,24	0,35	0,47	0,59

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers analyse er acceptabel, omend forsimplet. Amgros udarbejder en budgetkonsekvensanalyse baseret på omkostninger fra Amgros' hovedanalyse.

4.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne fra Amgros' hovedanalyse anvendes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af doravirin (Pifeltro) og doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. 2 mio. DKK. ved år 5. Budgetkonsekvenserne er meget usikre.

Amgros' estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 11.

Tabel 11 Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK., ikke-diskonterede tal, baseret på AIP.

AIP	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Doravirin anbefales ikke	13,26	26,52	39,78	53,04	66,30
Doravirin anbefales	13,72	27,44	41,16	54,88	68,61
Totale budgetkonsekvenser	0,46	0,92	1,38	1,85	2,31

5 DISKUSSION

Ansøger har kun inkluderet lægemiddel- og bivirkningsrelaterede omkostninger, eftersom de er antager, at behandlingerne er ligeværdige med hensyn til alle andre parametre. Alle lægemidler administreres oralt, og derfor antages ens administrations- og monitoreringsomkostninger.

Amgros vurderer, at de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin (Pifeltro) vil være ca. 30.000 DKK per patient sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og 10.000 DKK per patient sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs. De inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med doravirin/lamivudin/tenofovir disoproxil (Delstrigo) vil være ca. 18.000 DKK per patient sammenlignet med efavirenz + to NRTIs og -1.200 DKK per patient sammenlignet med darunavir/ritonavir + to NRTIs.

6 REFERENCER

1. Generisk H, Virkningsmekanisme FA, Erenumab A, Healthcare N. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for doravirin til behandling af hiv-1-infektion. 2018;(december):1–17.
2. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2012;2(4):a007161. Available from: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a007161><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22474613><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3312400>
3. Obel N, Gerstoft J, Barfoed TS, Nielsen H, Larsen CS, Pedersen C, et al. Baggrundsnotat for terapiområde HIV / AIDS Indholdsfortegnelse RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS Side 1 af 25 RADS Baggrundsnotat for terapiområdet HIV / AIDS. 2016;
4. A.K. P, J.M. G. Antiretroviral therapy: Current drugs. Infect Dis Clin North Am [Internet]. 2014;28(3):371–402. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L373792171><http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
5. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Lancet HIV [Internet]. 2018 May 1 [cited 2018 Nov 30];5(5):e211–20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352301818300213>
6. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Wong W-W, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus–1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. Clin Infect Dis [Internet]. 2018;(Xx Xxx):1–10. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy540/5088828>
7. EMA - European Medicines Agency. Delstrigo SPC. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.
8. EMA - European Medicines Agency. Pifeltro SPC. Eur Environ. 2010;44(lot 1):1–22.

