
MAVENCLAD (CLADRIBIN)

MULTIPEL SKLEROSE

AMGROS 24. oktober 2017

Resumé

Baggrund

Cladribin er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af voksne patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS) med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn. Merck estimerer at 2.430 patienter kandiderer til behandling med cladribin i den ansøgte indikation. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Merck.

Analyse

I analysen estimeres omkostningerne forbundet med behandling med cladribin til tre populationer:

- P1: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- P2: Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- P3: Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

For patienter i P1 sammenlignes behandling med cladribin med behandling med fingolimod, for patienter i P2 sammenlignes behandling med cladribin med behandling med natalizumab og for patienter i P3 sammenlignes behandling med cladribin med behandling med alemtuzumab.

I analyserne i denne afrapportering anvendes AIP på cladribin, fingolimod, natalizumab og alemtuzumab og ikke reelle aftalepriser.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over fire år i behandling med cladribin er 182.520 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod. De 182.520 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 45.630 kr.

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over fire år i behandling med cladribin er 176.347 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med natalizumab. De 176.347 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 44.087 kr.

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3) viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient over fire år i behandling med cladribin er 69.964 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med alemtuzumab. De 69.964 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 17.491 kr.

Amgros vurderer, at anbefaling af cladribin som standardbehandling potentielt kan medføre nettobesparelser over de næste fire år på 20,5 mio. kr.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling over en 4-årig periode med cladribin er forbundet med lavere omkostninger end behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af recidiverende multipel sklerose	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6
2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	7
2.2 Resultater	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1)	15
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2)	16
Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3)	17
Sensitivitetsanalyser	19
3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	22
Patientpopulation og markedsandel	22
Resultater	23
Sensitivitetsanalyser	25
4. Diskussion	26
Referencer	27

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Merck
Handelsnavn:	Mavenclad
Generisk navn:	Cladribin
Indikation:	Multipel sklerose
ATC-kode:	L01BB04

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	11-09-2017
Endelig rapport færdig:	24-10-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	43 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen
Kliniske eksperter:	Mads Henrik Ravnborg Thor Petersen Rie Forsberg Karen Schreiber Anne Hansen Claudia Christina Hilt Pfleger Anne Buus Hochheim Magnussen
<p>Kliniske eksperter har bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen og validering af estimater, herunder især ressourceforbruget forbundet med administration og monitorering af behandlingerne. Amgros er ansvarlig for rapportens indhold. Kliniske eksperter har ikke været involveret i en konsensusproces eller haft nogen review-funktion ved udarbejdelse af rapporten.</p>	

1. BAGGRUND

Cladribin er godkendt af Europakommissionen til behandling af attackvis multipel sklerose (MS). Merck er markedsføringsstilladelsesindehaver af cladribin og har den 11. september 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af cladribin som standardbehandling af MS på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Merck har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af MS i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af cladribin som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med cladribin med behandling med hhv. fingolimod, natalizumab og alemtuzumab.

1.2 Patientpopulation

Der findes overordnet tre typer af MS: Recidiverende Remitterende Multipel Sklerose (RRMS), Sekundær Progressiv Multipel Sklerose (SPMS) og Primær Progressiv Multipel Sklerose (PPMS). Den hyppigste type er RRMS, som defineres ved attackvise tilbagefald med forværring af symptomer eventuelt efterfulgt af en periode med forbedring af symptomer. RRMS kan ændre karakter, så der kommer tiltagende symptomer uden bedring og dermed gå over i et progressivt forløb kaldet SPMS. Endelig bruges betegnelsen Recidiverende Multipel Sklerose (RMS) om patienter med RRMS samt patienter med SPMS, som oplever attacker. Cladribin anvendes til behandling af recidiverende multipel sklerose (Medicinrådet, 2017).

I Danmark har knap 14.500 personer MS, hvilket svarer til 250 per 100.000, og antallet af nye tilfælde ligger nogenlunde konstant på ca. 4-500 personer om året (Medicinrådet, 2017).

1.3 Behandling af recidiverende multipel sklerose

Behandling med cladribin

Indikation

Cladribin kan anvendes til voksne patienter med RMS med høj sygdomsaktivitet, defineret ved kliniske eller billeddiagnostiske tegn (Medicinrådet, 2017).

Virkningsmekanisme

Cladribin er et syntetisk immunmodulerende middel, som har en sygdomsmodificerende effekt på MS. Den aktive metabolit akkumuleres intracellulært, hæmmer DNA syntese og inducerer apoptose, hovedsageligt i lymfocytter (Medicinrådet, 2017).

Dosering

Cladribin gives oralt (p.o.) i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Denne dosis gives over to uger; i den første uge i behandlingsårets første måned og den første uge i behandlingsårets anden måned. I hver behandlingsuge gives en dagsdosis over 4 eller 5 dage, hvor patienten modtager 10 eller 20 mg om dagen. Efter 2 års behandling er der ikke behov for yderligere behandling i år 3 og 4.

Komparator

Medicinrådet har defineret fingolimod, natalizumab og alemtuzumab som komparatorer i sammenligningen med cladribin. De tre lægemidler er komparator i hhv. subpopulation 1, 2 og 3 defineret af Medicinrådet.

TABEL 1: DEFINEREDE SUBPOPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV positive. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV positive.	Fingolimod
P2: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og som er JCV negative. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling, og som er JCV negative.	Natalizumab
P3: RMS-patienter, som har sygdomsaktivitet på førstelinjebehandling, og hvor behandling med hverken natalizumab eller fingolimod er en mulighed. Herunder også RMS-patienter med særlig høj sygdomsaktivitet, som ikke tidligere har været i behandling.	Alemtuzumab

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

1.5 Tidshorisont

Jævnfør Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med cladribin og de listede komparatorer over en tidshorisont på 4 år.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med cladribin med behandling med hhv. fingolimod (P1), natalizumab (P2) og alemtuzumab (P3). Analysen vurderes i følgende afsnit.

Alle analyser i denne afrapportering er baseret på AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Merck har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med cladribin og komparatorerne over 4 år. Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt på sygehusene til behandling af RMS-patienter, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlet, administration af lægemidlet og monitorering af behandlingen samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

Da overlevelse ikke er en faktor, der varierer på tværs af behandlingerne, er analysen en simpel opgørelse af omkostningerne forbundet med behandlingen. Merck har estimeret de gennemsnitlige omkostninger gennem en mikroomkostningstilgang. Der er gennemført to kvalitative interviews med læger ved to universitetshospitaler og spørgeskemaundersøgelse ved tre andre danske MS-behandlingscentre. En mikroomkostningsanalyse offentliggjort i KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012) dannede baggrund for de gennemførte interviews. Disse er sammen med spørgeskemaundersøgelsen anvendt til at estimere ressourceforbruget ved behandling af RMS-patienter med høj sygdomsaktivitet i Danmark.

Værdisætningen af ressourceforbruget er så vidt muligt baseret på markedspriser eller takster fx:

- lægemiddelpriser er listepreiser fra www.medicinpriser.dk
- laboratoriedydelser jf. oplysninger fra relevante leverandører
- enkelte procedurer baseres på DRG takster
- lønudgift til sygehuspersonale jf. Amgros' vejledning
- værdi af patienttid jf. Amgros' vejledning
- værdi af patienttransport jf. Amgros' vejledning

De estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Da analysens tidshorisont strækker sig over fire år er det jf. Amgros retningslinjer relevant at diskontere udgifter, der afholdes i år 2, 3 og 4. Merck har anvendt en diskonteringsrente på 4 %.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at analyseperspektiv, tidshorisont, diskonteringsrente og den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Omkostninger

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

I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de fire analyserede lægemidlers administrationsformer og doseringen af disse.

TABEL 2: DOSERING AF FINGOLIMOD, NATALIZUMAB, ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN

Behandlingsregime	Dosering
<p>Fingolimod (komparator P1)</p> <p>Per oral. Selvadministreres i hjemmet, men ved behandlingsstart gennemføres EKG med kardiologisk observation 6 timer, så patienten er på MS klinikken en hel dag.</p>	0,5 mg 1 gang i døgnet.
<p>Natalizumab (komparator P2)</p> <p>iv. infusion over en time efterfulgt af en times observation.</p>	300 mg infusion 1 gang hver 4. uge.
<p>Alemtuzumab (komparator P3)</p> <p>iv. infusion over 4 timer efterfulgt af 2 timers observation. Patienterne er i klinikken i minimum 6 timer.</p>	<p>Første behandlingsforløb består af 1 infusion daglig (svarende til 12 mg i døgnet) i 5 dage.</p> <p>Andet behandlingsforløb igangsættes 12 måneder senere og består af 1 infusion daglig (svarende til 12 mg i døgnet) i 3 dage.</p> <p>I løbet af 5 år får 42% af patienterne mindst 1 ekstra behandlingsforløb (svarende til 12 mg i døgnet) i 3 dage (Coles, et al., 2017).</p>
<p>Cladribin</p> <p>Per oral. Selvadministreres i hjemmet.</p>	<p>Anbefalet kumulativ dosis: 3,5 mg pr. kg. kropsvægt i løbet af to år, svarende til 1,75 mg pr. kg. kropsvægt i hhv. år 1 og år 2.</p> <p>Derefter 2 års medicinfri opfølgning. Årsdosen gives over 2 uger i henholdsvis måned 1 og måned 2.</p> <p>Dosis er beregnet ud fra en gennemsnitlig kropsvægt på 72,6 kg. (jf. gennemsnitsvægt i CLARITY og ORACLE studierne).</p>

På baggrund af ovenstående data om doseringer er den gennemsnitlige årlige dosis af hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin beregnet i tabel 3 nedenfor.

TABEL 3: GENNEMSNITLIG DOSIS PR. ÅR, MG.

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	182,6	182,6	182,6	182,6	730,5
Natalizumab (komparator P2)	3.913,4	3.913,4	3.913,4	3.913,4	15.653,6
Alemtuzumab (komparator P3)	60,00	36,00	0,00	15,12	111,12
Cladribin	127,00	127,00	0,00	0,00	254,00

På baggrund af den samlede årlige dosering samt omkostningen pr. mg., som fremgår af tabellen nedenfor, kan de samlede årlige gennemsnitsomkostninger forbundet med anskaffelse af hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin beregnes.

TABEL 4: GENNEMSNITLIGE LÆGEMIDDELOMKOSTNINGER PR. ÅR (UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER), 1.000 KR.

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1) 873,76 kr./mg.	159.571	159.571	159.571	159.571	638.284
Natalizumab (komparator P2) 36,34 kr./mg.	142.217	142.217	142.217	142.217	568.867
Alemtuzumab (komparator P3) 4.173,4 kr./mg.	250.404	150.242	0	63.102	463.748
Cladribin 1.713,54 kr./mg.	217.619	217.619	0	0	435.238

I tillæg til ovenstående omkostninger kræver behandling med alemtuzumab co-medicinering med midler mod herpesinfektion, binyrebarkhormon og antihistamin. Omkostninger til anskaffelse af disse lægemidler er estimeret til ca. 4.600 kr. over fire år.

Amgros' vurdering

Doseringen af fingolimod, natalizumab og cladribin er i tråd med lægemidlernes SmPC. Doseringen af alemtuzumab i år fire bygger på en antagelse om, at 42 % genbehandles over tre gange med 12 mg. pr. behandling. Antagelsen stammer fra en publiceret artikel og Amgros har valideret dette estimat, hos en række danske klinikere, som mener, at antagelsen er valid.

Amgros vurderer derfor, at doseringen og beregningen af lægemiddelomkostningerne er acceptable.

Administration på neurologisk afdeling

Omkostninger forbundet med administrationen af fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin er estimeret gennem en mikroomkostningstilgang, hvor det involverede personales tid (læger og sygeplejersker), omfanget af lokale anvendelse og utensilier er estimeret gennem interviews og spørgeskemaundersøgelse med danske klinikere.

De behandlingsrelaterede personaleomkostninger dækker over læger og sygeplejerskers tid i forbindelse med behandlingsopstart, efterfølgende behandlinger og monitorering af behandlingen ved regelmæssige kontrolbesøg.

Omkostninger forbundet med lokale anvendelse dækker over den tid en behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin lægger beslag på ambulatorium og infusions- og observationsrum.

Forbruget af utensilier relaterer sig til iv. behandling.

I nedenstående tabel er det samlede omfang af dette ressourceforbrug illustreret. I analysen har Merck beskrevet hvert enkelt type besøg relateret til de forskellige behandlinger. Tabellen nedenfor er en summering af en detaljeret gennemgang af det anvendte ressourceforbrug.

TABEL 5: GENNEMSNITLIGT RESSOURCEFORBRUG RELATERET TIL ADMINISTRATION AF FINGOLIMOD, NATALIZUMAB, ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN PÅ NEUROLOGISK AFDELING

Behandlingsregime	Resource	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	Lægetid (minutter)	198,4	93,4	93,4	93,4	478,5
	Sygeplejersketid (minutter)	122,3	122,3	122,3	122,3	489,0
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	320,6	215,6	215,6	215,6	967,5
Natalizumab (komparator P2)	Lægetid (minutter)	245,9	184,1	184,1	184,1	798,3
	Sygeplejersketid (minutter)	544,1	512,9	512,9	512,9	2.082,6
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	399,7	306,7	306,7	306,7	1.319,7
	Facilitet: Infusionsrum (minutter)	1.560,0	1.560,0	1.560,0	1.560,0	6.240,0
	Utensilier ved IV behandling	13,0	13,0	13,0	13,0	52,0
Alemtuzumab (komparator P3)	Lægetid (minutter)	243,4	183,4	183,4	208,6	818,70
	Sygeplejersketid (minutter)	602,3	392,3	122,3	323,9	1.440,60
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	395,6	305,6	305,6	343,4	1.350,30
	Facilitet: Infusionsrum (minutter)	1.800,0	1.080,0	0,0	756,0	3.636,00
	Utensilier ved IV behandling	5,0	3,0	0,0	1,3	9,26
Cladribin	Lægetid (minutter)	198,4	93,4	93,4	93,4	478,5
	Sygeplejersketid (minutter)	122,3	62,3	62,3	62,3	309,0
	Facilitet: ambulatorie (minutter)	320,6	155,6	155,6	155,6	787,5

Behandlingerne med fingolimod og cladribin er forbundet med væsentligt færre ressourcer til administration end behandlingerne natalizumab og alemtuzumab. Forskellen skyldes i hovedtræk administrationsformen (fingolimod og cladribin administreres peroralt og natalizumab og alemtuzumab administreres intravenøst) samt hyppigheden af besøg på sygehuset.

Ovenstående ressourceforbrug er efterfølgende værdisat ved brug af enhedsomkostninger fundet i KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012) og Amgros' vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger.

TABEL 6: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER

Ressource	Værdisætning, kr.	Kilde til værdisætning
Lægetid, time	754,0	Amgros vejledning, Værdisætning af enhedsomkostninger (reservelæge)
Sygeplejersketid, time	523,0	Amgros vejledning, Værdisætning af enhedsomkostninger
Ambulatorierum, pr. patient, time	13,1	KORA rapport 3618 (tabel 6), 12,55 i 2012 prisniveau
Infusionsrum, pr. patient, time	16,5	KORA rapport 3618 (tabel 6), 15,85 i 2012 prisniveau
Utensilier ved IV behandling, pr. infusion	264,3	KORA rapport 3618 (tabel 6), 250 kr. i 2011, omregnet 2017 prisniveau $264,28=1,06*250$ (Baseret på Notat fra Center for anvendt sundhedstjenesteforskning, Jan Sørensen, oktober 2011)

Amgros' vurdering

Spørgerammen, som Merck har anvendt til at estimere ressourceforbruget, stammer fra KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012). Værdisætningen af ressourceforbruget er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Er der anvendt enhedsomkostninger fra før 2017, er disse omregnet til 2017-prisniveau.

Amgros har haft dialog med en række danske klinikere, der behandler med lægemidlerne på nuværende tidspunkt. To af de fire behandlende steder, som Amgros har haft kontakt med, fandt, at det estimerede ressourceforbrug stemmer overens med dansk klinisk praksis. De øvrige to behandlingssteder havde mindre korrektioner til det anvendte tidsforbrug. De mindre variationer afdelingerne imellem, ligger ikke ud over de variationer, man kan forvente fra afdeling til afdeling og forskellene har en minimal betydning for analysens samlede resultater. Amgros vurderer derfor, at estimererne af det anvendte ressourceforbrug overordnet set afspejler organiseringen i dansk klinisk praksis, og at estimeringen af administrationsomkostningerne derfor er acceptabel.

Tests, blodprøver, scanninger mv.

Merck har estimeret behovet for tests, blodprøver, scanninger mv. vha. et spørgeskema, som oprindeligt er anvendt i KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012). Merck har indhentet besvarelser fra tre danske klinikere, der danner baggrund for behovet for kardiologisk monitorering, MR scanning, øjenundersøgelse, basis-blodprøve, blodprøve: VZV-antistof, blodprøve: antistof mod lægemiddel, JC-virustest (plasma), vaccination mod VZV, EKG, quantiferontest og lumbalpunktur og JC-virustest (spinalvæske) ved behandling med fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin i hhv. år 1, 2, 3 og 4. Resultaterne er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 7: GENNEMSNITLIGT BEHOV FOR TESTS, BLODPRØVER, SCANNINGER MV. VED BEHANDLING MED FINGOLIMOD, NATALIZUMAB, ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN

Behandlingsregime	Ressource	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	Kardiologisk monitorering, antal	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,3
	Øjenundersøgelse	1,0	0,0	0,0	0,0	1,1
	Basis blodprøve	4,0	2,0	2,0	2,0	10,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Natalizumab (komparator P2)	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,4
	Basis blodprøve	4,0	2,0	2,0	2,0	10,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Blodprøve: antistof mod lægemiddel	3,0	0,0	0,0	0,0	3,0
	JC-virustest, plasma	2,0	2,0	2,0	2,0	8,0
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
Alemtuzumab (komparator P3)	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,3
	Basis blodprøve	12,0	12,0	12,0	17,0	53,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Vaccination mod VZV	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Quantiferontest	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01
Cladribin	MR-scanning	1,1	1,1	1,1	1,1	4,3
	Basis blodprøve	4,0	2,0	2,0	2,0	10,0
	Blodprøve: VZV-antistof	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Vaccination mod VZV	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01
	EKG	1,0	0,0	0,0	0,0	1,0
	Quantiferontest	0,01	0,0	0,0	0,0	0,01

Ovenstående ressourceforbrug er efterfølgende værdisat gennem forskellige kilder, som alle er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 8: VÆRDISÆTNING AF ENHEDSOMKOSTNINGER

Ressource	Værdisætning, kr.	Kilde til værdisætning
JC-virustest, spinalvæske, antal	1.162,0	SSI diagnostik nr 282 (ekskl. moms og lønsumsafgift), http://www.ssi.dk/Diagnostik/Diagnostik%20-%20priser/Virus.aspx , gældende per juni 2017
JC-virustest, plasma, stk.	0,0	Betales af Biogen Idec, som markedsfører natalizumab
MR-scanning, stk.	5.053,0	www.okportal.dk , speciallægehjælp takstmappe, gyldig fra 4-5 2017, ydelsenr 5012, "MR-scanning ved sygdom i hjernen med kontraststof 5012 5063,03"
Øjenundersøgelse, mindre, stk.	438,0	Ambulante DAGS takster 2017, PG130 Mindre øjenundersøgelse
Basisblodprøve, stk.	231,0	Kilde: Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet. Juni 2017
Blodprøve: VZV, stk.	1.328,0	SSI diagnostik nr 238 (ekskl. moms og lønsumsafgift), http://www.ssi.dk/Diagnostik/Diagnostik%20-%20priser/Virus.aspx , gælden per juni 2017
Tysabri antistoftest, stk.	590,0	MS-research. http://www.ms-research.dk/neuroimmunology-laboratory.htm . Opslag 23. maj 2017
Vaccination mod VZV, stk.	1.114,0	SSI, Zostavax, 1 dose, http://www.ssi.dk/Bestil/Vacciner/Vacciner.aspx , gælden pr juni 2017
EKG, stk.	170,1	www.okportal.dk , speciallægehjælp takstmappe, gyldig fra 4-5 2017, Elektrokardiogram (EKG) - 12 afledninger, ydelse nummer 7227
Observation på kardiologisk afd./kardiologisk vurdering, stk.	1.137,0	DAGS 2017, PG04G, almindelig kardiologisk undersøgelse
Quantiferontest, stk.	673,0	Kilde: Klinisk biokemisk afdeling Rigshospitalet. Juni 2017

Amgros' vurdering

Spørgerammen Merck har anvendt til at estimere ressourceforbruget stammer fra KORAs rapport "Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose" (KORA, 2012). Værdisætningen af ressourceforbruget er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros har haft dialog med en række danske klinikere, der behandler med lægemidlerne på nuværende tidspunkt og disse klinikere finder, at det estimerede ressourceforbrug overordnet set stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Amgros vurderer derfor, at estimeringen af administrationsomkostningerne er acceptabel.

Patienttid og transport

Merck definerer omkostninger forbundet med patienttid som den tid patienter bruger på sygehuset og den tid patienten bruger på transport til og fra behandling. Tidsforbruget afhænger af antal besøg på sygehus samt varighed af besøg på sygehus.

Merck antager, at ambulante aktiviteter samles på samme dag, således, at antal kontakter (og dermed transport til og fra sygehus) så vidt muligt minimeres. Konkret betyder det, at en neurologisk undersøgelse, blodprøvetagning og evt. infusion gennemføres under ét besøg. Merck antager dog, at MR-scanning sker på en anden dag end den neurologiske undersøgelse.

Den estimerede forbrugte patienttid og antal transporter til og fra sygehus for behandling med hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 9: GENNEMSNITLIGE ANTAL TRANSPORTER TIL/FRA SYGEHUS OG PATIENTTID VED BEHANDLING MED FINGOLIMOD, NATALIZUMAB ALEMTUZUMAB OG CLADRIBIN

Behandlingsregime	Ressource	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod (komparator P1)	Antal transporter til/fra sygehus	5,0	3,0	3,0	3,0	14,0
	Patienttid (timer)	19,0	14,0	14,0	14,0	61,0
Natalizumab (komparator P2)	Antal transporter til/fra sygehus	14,0	14,0	14,0	14,0	56,0
	Patienttid (timer)	51,0	49,0	49,0	49,0	198,0
Alemtuzumab (komparator P3)	Antal transporter til/fra sygehus	9,0	7,0	3,0	5,5	24,5
	Patienttid (timer)	51,0	35,0	8,0	26,1	120,1
Cladribin	Antal transporter til/fra sygehus	5,0	3,0	3,0	3,0	14,0
	Patienttid (timer)	14,0	8,0	8,0	8,0	38,0

Transport til og fra behandling er værdisat til 100 kr. pr besøg på sygehus. En times patienttid værdisættes til 180 kr./timen.

Amgros' vurdering

Antallet af besøg og patienttiden, der bruges på disse er sket gennem interviews med danske klinikere og lægger sig op af tidligere gennemgåede tilgang til estimering af personaletid. Værdisætningen af patienttid og transport er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros vurderer på denne baggrund, at patienttid og transport er opgjort og værdisat på en acceptabel måde.

2.2 Resultater

Som beskrevet i ovenstående afsnit, mener Amgros i store træk, at analysen er fornuftigt opbygget og estimerer af ressourceforbrug og værdisætning af dette er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Amgros har valideret centrale forudsætninger og estimerer med en række danske klinikere, som overordnet finder, at det estimerede ressourceforbrug stemmer overens med dansk klinisk praksis.

Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model.

Medicinerådet har som tidligere nævnt defineret tre subpopulationer:

- (P1) Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive
- (P2) Patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative
- (P3) Patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed.

Den eneste forskel i de økonomiske analyser af hver enkelt subpopulation er hvilken komparator med cladribin sammenlignes med. Behandling med cladribin af patienter i P1 sammenlignes med fingolimod, behandling med cladribin af patienter i P2 sammenlignes med natalizumab og behandling med cladribin af patienter i P3 sammenlignes med alemtuzumab. Resultaterne af analyserne for de enkelte subpopulationer præsenteres enkeltvis i det følgende.

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1)

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med cladribin er 182.520 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod. De 182.520 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 45.630 kr.

Tabellen nedenfor illustrerer hvordan omkostningerne for behandling med fingolimod og cladribin er fordelt over den 4-årige tidshorisont.

TABEL 10: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostning År 1	Omkostning År 2	Omkostning År 3	Omkostning År 4	Forskel pr. år (cladribin overfor komparator)	Forskel over 4 år (cladribin overfor komparator)
Fingolimod	176.575	164.019	157.711	151.645	-45.630	-182.520
Cladribin	232.139	218.272	8.676	8.342	0	0

Forskellen er større, hvis man ikke diskonterer fremtidige omkostninger. I så fald er den 4-årige meromkostning ved behandling med fingolimod på 210.404 kr. sammenlignet med behandling med cladribin.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. fingolimod og cladribin fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er 175.527 kr. lavere ved behandling med cladribin sammenlignet med behandling med fingolimod over en 4-årig periode.

TABEL 11: GENNEMSNITLIGE ÅRLIGE OMKOSTNINGER PR. PATIENT FORDELT PÅ OMKOSTNINGSELEMENTER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Fingolimod	Lægemediel	159.571	153.434	147.532	141.858	602.395
	Ydelser på hospital	13.084	7.874	7.571	7.280	35.808
	Patienttid og transport	3.920	2.712	2.607	2.507	11.746
	Total	176.575	164.019	157.711	151.645	649.949
Cladribin	Lægemediel	217.619	209.249	0	0	426.868
	Ydelser på hospital	11.500	7.350	7.067	6.795	32.713
	Patienttid og transport	3.020	1.673	1.609	1.547	7.849
	Total	232.139	218.272	8.676	8.342	467.430
Inkrementel omkostning		55.564	54.253	-149.035	-143.303	-182.520

Behandling med cladribin er altså forbundet med lavere samlede omkostninger og isoleret set til anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med fingolimod.

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2)

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attakvis multipel sklerose, som er JCV negative viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med cladribin er 176.347 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med natalizumab. De 176.347 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 44.087 kr.

Tabellen nedenfor illustrerer hvordan omkostningerne for behandling med natalizumab og cladribin er fordelt over den 4-årige tidshorisont.

TABEL 12: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostning År 1	Omkostning År 2	Omkostning År 3	Omkostning År 4	Forskel pr. år (cladribin overfor komparator)	Forskel over 4 år (cladribin overfor komparator)
Natalizumab	174.487	162.604	156.350	150.336	-44.087	-176.347
Cladribin	232.139	218.272	8.676	8.342	0	0

Forskellen er større, hvis man ikke diskonterer fremtidige omkostninger. I så fald er den 4-årige meromkostning ved behandling med natalizumab på 203.901 kr. sammenlignet med behandling med cladribin.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. natalizumab og cladribin fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er 110.013 kr. lavere ved behandling med cladribin sammenlignet med behandling med natalizumab over en 4-årig periode.

TABEL 13: GENNEMSNITLIGE ÅRLIGE OMKOSTNINGER PR. PATIENT FORDELT PÅ OMKOSTNINGSELEMENTER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Natalizumab	Lægemiddel	142.217	136.747	131.487	126.430	536.882
	Ydelser på hospital	21.690	16.030	15.413	14.821	67.954
	Patienttid og transport	10.580	9.827	9.449	9.086	38.941
	Total	174.487	162.604	156.350	150.336	643.777
Cladribin	Lægemiddel	217.619	209.249	0	0	426.868
	Ydelser på hospital	11.500	7.350	7.067	6.795	32.713
	Patienttid og transport	3.020	1.673	1.609	1.547	7.849
	Total	232.139	218.272	8.676	8.342	467.430
Inkrementel omkostning		57.652	55.668	-147.674	-141.994	-176.347

Behandling med cladribin er altså forbundet med lavere samlede omkostninger og isoleret set til anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med natalizumab.

Resultat af omkostningsanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3)

Resultatet af omkostningsanalysen for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed, viser, at de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med cladribin er 69.964 kr. lavere end de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med alemtuzumab. De 69.964 kr. i lavere omkostning over fire år svarer til en lavere omkostning pr. år på 17.491 kr.

Tabellen nedenfor illustrerer hvordan omkostningerne for behandling med alemtuzumab og cladribin er fordelt over den 4-årige tidshorisont.

TABEL 14: GENNEMSNITLIGE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Behandling	Omkostning År 1	Omkostning År 2	Omkostning År 3	Omkostning År 4	Forskel pr. år (cladribin overfor komparator)	Forskel over 4 år (cladribin overfor komparator)
Alemtuzumab	282.314	167.525	12.371	75.183	-17.491	-69.964
Cladribin	232.139	218.272	8.676	8.342	0	0

Forskellen er større, hvis man ikke diskonterede fremtidige omkostninger. I så fald er den 4-årige meromkostning ved behandling med alemtuzumab på 76.581 kr. sammenlignet med behandling med cladribin.

I tabellen nedenfor illustreres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med hhv. alemtuzumab og cladribin fordelt på omkostninger til anskaffelse af lægemidler, ydelser på hospitalet og omkostninger forbundet med patienttid og transport.

Ser man isoleret set på omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidler viser tabellen, at disse omkostninger er 24.097 kr. lavere ved behandling med cladribin sammenlignet med behandling med natalizumab over en 4-årig periode.

TABEL 15: GENNEMSNITLIGE ÅRLIGE OMKOSTNINGER PR. PATIENT FORDELT PÅ OMKOSTNINGSELEMENTER, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER

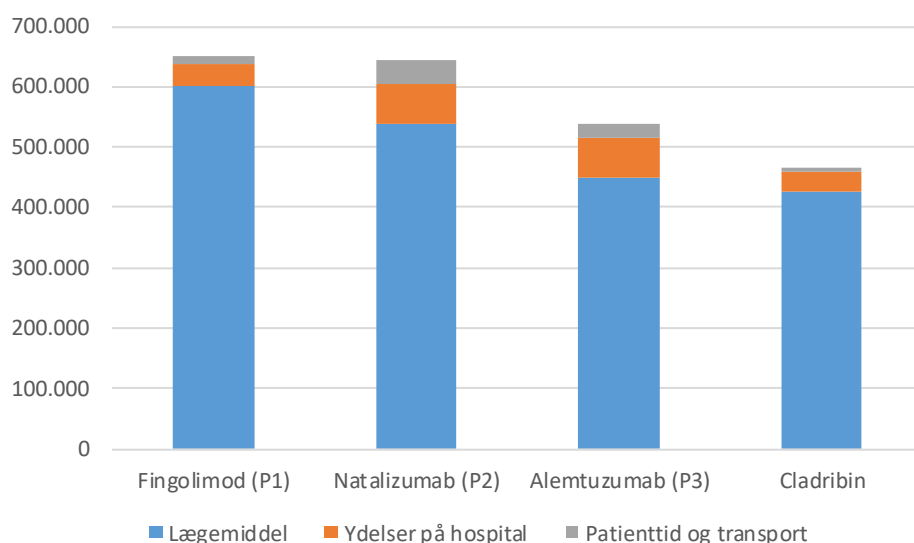
Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	År 3	År 4	Total
Alemtuzumab	Lægemiddel	250.404	144.464	0	56.097	450.965
	Ydelser på hospital	21.830	16.331	10.762	14.425	63.348
	Patienttid og transport	10.080	6.731	1.609	4.661	23.080
	Total	282.314	167.525	12.371	75.183	537.393
Cladribin	Lægemiddel	217.619	209.249	0	0	426.868
	Ydelser på hospital	11.500	7.350	7.067	6.795	32.713
	Patienttid og transport	3.020	1.673	1.609	1.547	7.849
	Total	232.139	218.272	8.676	8.342	467.430
Inkrementel omkostning		-50.175	50.747	-3.695	-66.841	-69.963

Behandling med cladribin er altså forbundet med lavere samlede omkostninger og isoleret set til anskaffelse af lægemidler sammenlignet med behandling med alemtuzumab.

Sammenfatning

Overordnet kan det konkluderes, at cladribin er forbundet med lavere omkostninger end fingolimod, natalizumab og alemtuzumab uanset om der ses på de samlede behandlingsomkostninger eller om man vurderer behandlingerne i et mere snævert perspektiv og kun ser på lægemiddelomkostningerne. De samlede behandlingsomkostninger over fire år er illustreret i figuren nedenfor.

FIGUR 1: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 4 ÅR, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER



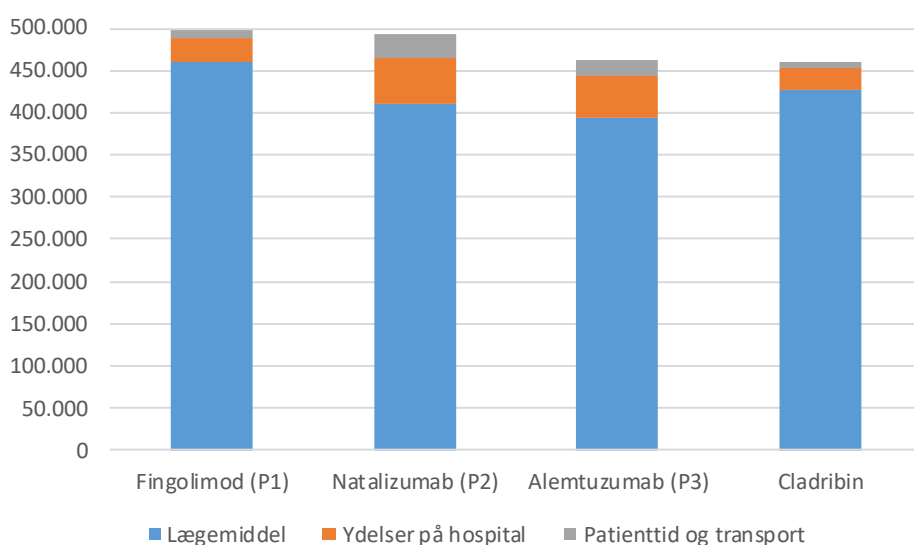
Sensitivitetsanalyser

Merck har leveret en analyse i Excel, hvor det bl.a. er muligt at ændre tidshorisonten, diskonteringsrenten og hvilke omkostningselementer, der inkluderes i analysen. Merck noterer sig, at analysen er et redskab til "overblik og følsomhedsanalyse".

Diskonteringsrenten er fastlagt i Amgros' retningslinjer og de forskellige omkostningselementers effekt på de samlede behandlingsomkostninger er afdækket i ovenstående afsnit. Amgros mener dog, at en interessant følsomhedsanalyse er at vurdere behandlingsomkostningerne over et kortere tidshorisont end de 4 år, der er anvendt i hovedanalysen. Dette kan være relevant, hvis man ønsker at vurdere behandlingerne i et kortere budgetmæssigt perspektiv.

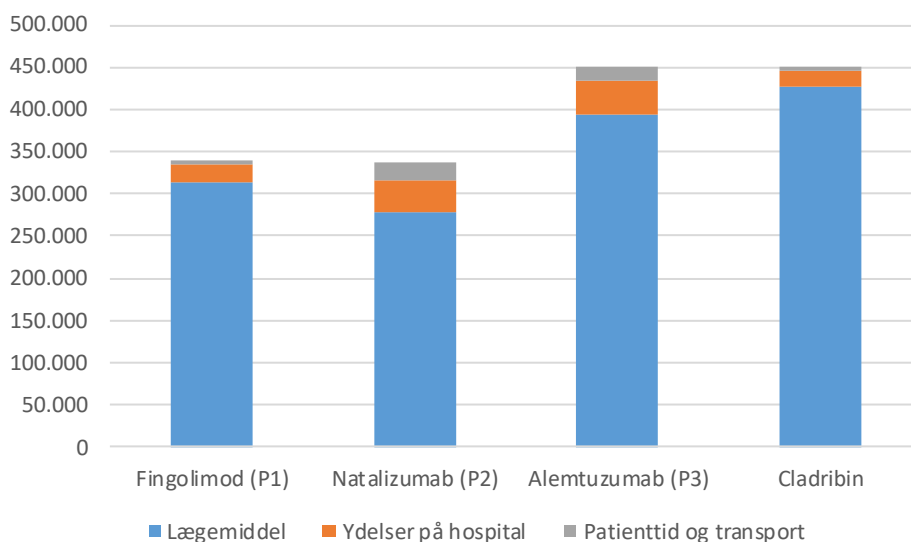
I figuren nedenfor ses de samlede behandlingsomkostninger over 3 år. Ses de samlede omkostninger over 3 år er behandling med cladribin forbundet med de laveste samlede omkostninger af alle alternativer. Omkostningerne er dog stort set på niveau med alemtuzumab.

FIGUR 2: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 3 ÅR, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER



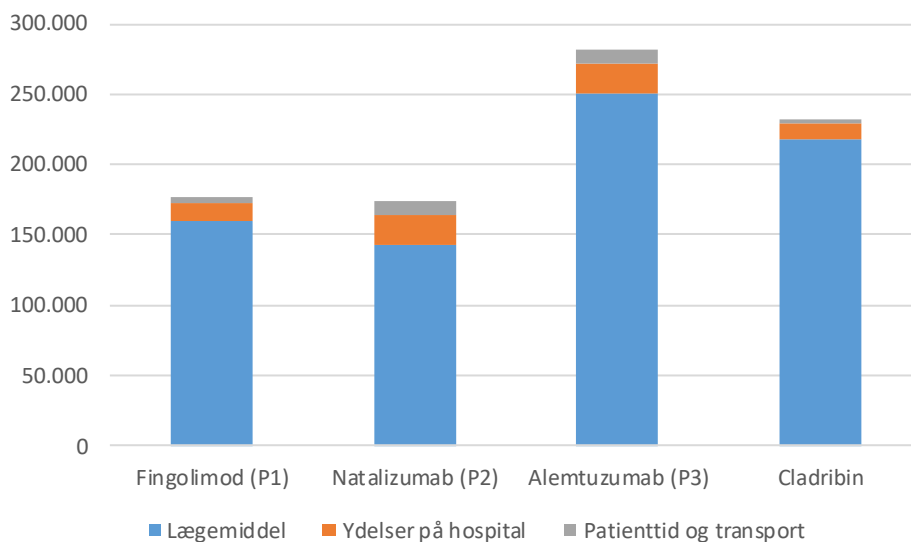
I figuren nedenfor ses de samlede behandlingsomkostninger over 2 år. Ses de samlede omkostninger over 2 år er behandling med cladribin og alemtuzumab forbundet med de højeste omkostninger af alle alternativer. Fingolimod og natalizumab er forbundet med ca. 110.000 kr. lavere omkostninger end cladribin over 2 år.

FIGUR 3: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 2 ÅR, KR., DISKONTEREDE OMKOSTNINGER



I figuren nedenfor ses de samlede behandlingsomkostninger over 1 år. Ses de samlede omkostninger over 1 år er behandling med cladribin forbundet med lavere omkostninger end behandling med alemtuzumab. Fingolimod og natalizumab er forbundet med ca. 55.000 kr. lavere omkostninger end cladribin over 1 år.

FIGUR 4: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 1 ÅR, KR.



Under første del af behandlingen er behandling med cladribin forbundet med højere omkostninger end behandling med fingolimod og natalizumab pga. de høje lægemiddelmkostninger i de første to år. Samlet set over 4 år er cladribin det alternativ, der er forbundet med de laveste omkostninger, behandling med cladribin ikke er nødvendig i år 3 og 4.

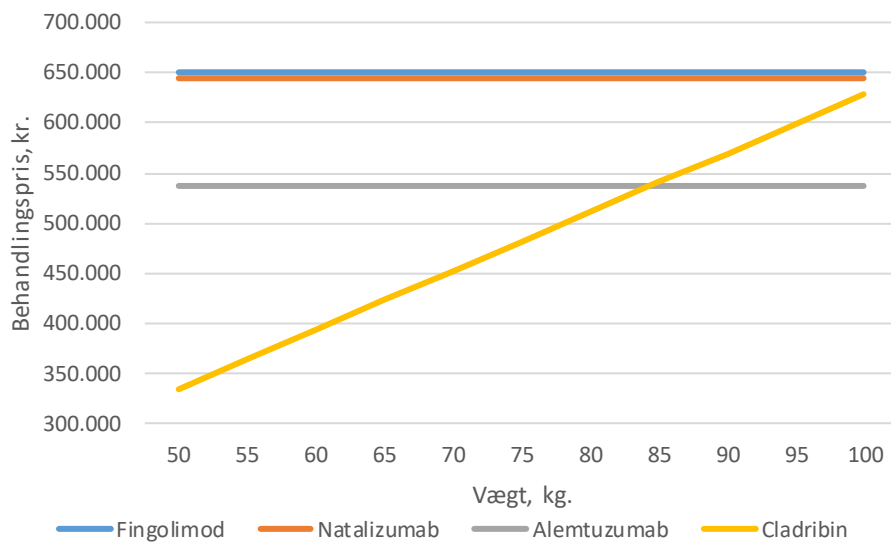
Da den samlede behandlingspris på tværs af alle alternativer, i meget høj grad udgøres af lægemiddelpriisen, er analysens resultater ubetinget mest følsom overfor prisniveauet på lægemidlerne.

Da det i altovervejende grad er lægemiddelpriisen, der påvirker analysens resultater, kan det være interessant at illustrere betydningen af, at Cladribin, som den eneste vurderede behandling, doseres vægtafhængigt. Cladribin doseres i en kumulativ dosis over 2 år, med 1,75 mg/kg om året. Analysen tager udgangspunkt i en

gennemsnitlig dosis beregnet ud fra en gennemsnitlig kropsvægt på 72,6 kg. (jf. gennemsnitsvægt i CLARITY og ORACLE studierne). At doseringen af cladribin er vægtafhængig betyder, at omkostningen forbundet med et behandlingsforløb varierer afhængigt af patientens vægt, mens omkostningen for behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab ikke varierer afhængigt af vægt.

Figuren nedenfor illustrerer betydningen af patientens vægt for de samlede behandlingsomkostninger over 4 år med hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin.

FIGUR 5: SAMLEDE BEHANDLINGSOMKOSTNINGER OVER 4 ÅR AFHÆNGIGT AF PATIENTENS VÆGT, DISKONTEREDE OMKOSTNINGER, KR.



Patientens vægt påvirker i høj grad de samlede behandlingsomkostninger med cladribin. Jo højere vægt patienten har, desto tættere kommer de samlede behandlingsomkostninger på de tre komparatorers. Omvendt betyder en lavere vægt, at omkostningerne falder tilsvarende.

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Tidshorizonten for budgetkonsekvensanalysen er 4 år i lighed med tidshorizonten i omkostningsanalysen.

Patientpopulation og markedsandel

Budgetkonsekvenserne er beregnet under antagelsen, at det samlede antal patienter i 2. linjebehandling for RMS, i udgangspunktet er 2.430. De 2.430 patienter antages i dag at modtage behandling med enten fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab. Merck er kommet frem til estimatet for patientpopulationens størrelse ved at omregne salgsdata fra DLI til et estimeret antal patienter i behandling. Fordelingen af patienter i hhv. P1, P2 og P3 er ligeledes beregnet på baggrund af salgsdata fra DLI. Merck antager, at 55 % af de 2.430 patienter er i behandling med fingolimod, 41 % af patienterne er i behandling med natalizumab og 4 % er i behandling med alemtuzumab. Merck forventer, at den samlede population på 2.430 patienter stiger med 6 % årligt med henvisning til Sundhedsstyrelsens rapport "Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet 2016", der viser, at den samlede MS-population er steget med ca. 6 % over de seneste år. Ifølge Merck har salget af fingolimod, natalizumab og alemtuzumab udviklet sig i takt med den samlede udvikling af MS-patienter i de seneste år, hvorfor stigningen på 6 % kan overføres til de relevante subpopulationer, der analyseres i denne analyse.

Tabellen nedenfor illustrerer på baggrund af ovenstående antagelser den forventede udvikling i antallet af RMS-patienter, der modtager hhv. fingolimod, natalizumab og alemtuzumab de næste år, såfremt cladribin anbefales af Medicinrådet som standardbehandling.

TABEL 16: ANTAL PATIENTER DE KOMMENDE ÅR UDEN CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING

Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4
Fingolimod (P1)	1.337	1.417	1.502	1.592
Natalizumab (P2)	996	1.056	1.119	1.187
Alemtuzumab (P3)	97	103	109	116
Cladribin	0	0	0	0
Antal patienter i alt	2.430	2.576	2.730	2.894

Godkendes cladribin som standardbehandling forventer Merck, at 13 % af patienterne modtager cladribin i år 1, 26 % af patienterne modtager cladribin i år 2, 38 % modtager cladribin i år 3 og 49 % modtager cladribin i år 4.

Merck forventer, at 60 % af de patienter, der vil modtage behandling med cladribin, ellers ville have modtaget behandling med fingolimod, 35 % ville have modtaget behandling med natalizumab og 5 % ville have modtaget behandling med alemtuzumab.

Under forudsætning af ovenstående antagelser forventer Merck, at udviklingen i antallet af RMS-patienter, der modtager hhv. fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin ser ud som i tabellen nedenfor.

TABEL 17: ANTAL PATIENTER DE KOMMENDE ÅR MED CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING

Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4
Fingolimod (P1)	1.147	1.015	879	741
Natalizumab (P2)	886	822	756	690
Alemtuzumab (P3)	81	70	57	45
Cladribin	316	670	1.038	1.418
Antal patienter i alt	2.430	2.576	2.730	2.894

Det antages, at de patienter som starter behandling med cladribin, alternativt ville starte på en af de andre 2. linjebehandlinger. Desuden antager Merck, at ingen patienter dør, og at alle patienter (hhv. med eller uden cladribin som standardbehandling) starter behandling på anden linje i første budgetår. I første budgetår er samtlige patienter derfor i første behandlingsår. I andet budgetår vil behandlingsomkostningen være et mix af første og andet behandlingsår og så fremdeles.

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation og markedsandel

Medicinerådet har ikke defineret en populationsstørrelse i protokollen. Merck har derfor forsøgt at estimere populationsstørrelserne ved at omregne salgsdata fra DLI til antal af patienter i behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab. Merck antager, at størrelsen af hhv. P1, P2 og P3 svarer til det estimerede antal behandling med hhv. fingolimod, natalizumab og alemtuzumab. Denne tilgang til estimeringen af populationsstørrelserne er behæftet med nogen usikkerhed, men det er Amgros' vurdering, at tilgangen er acceptabel, da enhver estimering af hvor mange patienter, der findes i hver subpopulation vil være behæftet med usikkerhed.

Merck har ikke underbygget antagelsen om forventet fremtidigt markedsoptag på hhv. 13 %, 26 %, 38 % og 49 % i år 1, år 2, år 3 og år 4. Antagelser om fremtidigt markedsoptag vil altid være behæftet med meget stor usikkerhed. I betragtning af, at der findes eksisterende behandlingsvejledninger og rekommandationer på området, og at konkurrencen i øvrigt er betydelig synes det forventede markedsoptag dog at være højt.

Resultater

Merck har valgt udelukkende at præsentere de samlede omkostninger til de patienter de antager potentielt vil modtage behandling med cladribin dvs. 316, 670, 1.038 og 1.418 patienter hhv. i år 1, 2, 3 og 4. Amgros har dog valgt at præsentere de samlede behandlingsomkostninger for hele populationen med og uden cladribin som standardbehandling, da vi mener det illustrerer de omkostninger, der er forbundet med behandlingen bedre.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1)

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV positive (P1), illustreret i nedenstående tabel.

TABEL 18: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING TIL PATIENTER I P1, MIO. KR., UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Scenarie	Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	Total år 1-4
Cladribin ikke standardbehandling	Fingolimod	236,0	246,1	259,3	274,1	1015,6
	Total	236,0	246,1	259,3	274,1	1015,6
Cladribin som standardbehandling	Fingolimod	202,5	176,3	151,8	127,6	658,3
	Cladribin	44,0	92,3	101,2	106,9	344,4
	Total	246,5	268,6	253,0	234,5	1002,7
Budgetkonsekvens		10,5	22,5	-6,3	-39,6	-12,9

I de første to år vil anbefaling af cladribin som standardbehandling medføre meromkostninger på i alt 33 mio. kr., fordi cladribin under første del af behandlingen er dyrere end fingolimod. Efter de første to år er der reducerede omkostninger på 6,3 mio.kr. i år 3 og 39,6 mio. kr. i år 4. Over den 4-årige tidshorisont vil de samlede budgetkonsekvenser være 12,9 mio. kr. lavere end hvis cladribin ikke anbefales som standardbehandling.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2)

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, som er JCV negative (P2), illustreret i nedenstående tabel.

TABEL 19: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING TIL PATIENTER I P2, MIO. KR., UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Scenarie	Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	Total år 1-4
Cladribin ikke standardbehandling	Natalizumab	173,8	181,6	191,4	202,4	749,3
	Total	173,8	181,6	191,4	202,4	749,3
Cladribin som standardbehandling	Natalizumab	154,5	141,3	129,3	117,7	542,9
	Cladribin	25,7	53,8	59,0	62,3	200,9
	Total	180,2	195,1	188,4	180,1	743,8
Budgetkonsekvens		6,4	13,5	-3,1	-22,3	-5,5

I de første to år vil anbefaling af cladribin som standardbehandling medføre meromkostninger på i alt 19,9 mio. kr., fordi cladribin under første del af behandlingen er dyrere end natalizumab. Efter de første to år er der reducerede omkostninger på 3,1 mio.kr. i år 3 og 22,3 mio. kr. i år 4. Over den 4-årige tidshorisont vil de samlede budgetkonsekvenser være 5,5 mio. kr. lavere end hvis cladribin ikke anbefales som standardbehandling.

Resultat af budgetkonsekvensanalyse for patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3)

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse og markedsandele er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af cladribin som standardbehandling til patienter med attackvis multipel sklerose, hvor behandling med natalizumab og fingolimod ikke er en mulighed (P3), illustreret i nedenstående tabel.

TABEL 20: BUDGETKONSEKVENSER VED ANBEFALING AF CLADRIBIN SOM STANDARDBEHANDLING TIL PATIENTER I P3, MIO. KR., UDISKONTEREDE OMKOSTNINGER

Scenarie	Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	År 4	Total år 1-4
Cladribin ikke standardbehandling	Alemtuzumab	27,4	23,8	17,9	16,6	85,7
	Total	27,4	23,8	17,9	16,6	85,7
Cladribin som standardbehandling	Alemtuzumab	23,0	16,1	9,4	6,4	54,9
	Cladribin	3,7	7,7	8,4	8,9	28,7
	Total	26,6	23,8	17,8	15,3	83,6
Budgetkonsekvens		-0,8	-0,1	-0,1	-1,2	<u>-2,1</u>

Over alle fire år vil anbefaling af cladribin som standardbehandling medføre reducerede behandlingsomkostninger for patienter i populationen. Over den 4-årige tidshorizont vil de samlede budgetkonsekvenser være 2,1 mio. kr. lavere end hvis cladribin ikke anbefales som standardbehandling.

Samlede budgetkonsekvenser

Overordnet kan det konkluderes, at anbefaling af cladribin som standardbehandling potentielt kan medføre nettobesparelser over en 4-årig tidshorizont på 20,5 mio. kr. Antagelserne, der ligger til grund for denne vurdering bygger efter Amgros' vurdering på et noget optimistisk markedsoptag. Såfremt den kliniske effekt ved behandling med cladribin varer ved i år 3 og år 4 kan man dog sige, at desto flere patienter der fremover vil modtage behandling med cladribin og som ellers ville have modtaget enten fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab, desto højere er det potentielle besparelspotentiale.

Sensitivitetsanalyser

I de præsenterede budgetkonsekvensanalyser er budgetkonsekvenserne beregnet over 4 år, hvilket undervurderer det reelle økonomiske besparelspotentiale ved behandling med cladribin, da analysen ikke afspejler den økonomiske effekt der ligger ud over de fire år. Igangsættes patienter i behandling med cladribin i år 2, vil kun det ene af de to behandlingsfri år indgå i analysens resultater. Igangsættes patienter i behandling med cladribin i år 3 og 4, vil ingen af de to behandlingsfri år indgå i analysens resultater.

Effekten kan illustreres ved en mere simpel beregning af de potentielle budgetkonsekvenser over fire år ved igangsættelse af behandling med cladribin af eksempelvis 150 patienter i første år. De 150 patienter er valgt til illustration, da Merck antager, at den årlige vækst i antal patienter i behandling med enten fingolimod, natalizumab eller alemtuzumab er på ca. 150 patienter. I beregningen antages det, ligesom det antages i grundanalysen, at 60 % af de 150 patienter ville have modtaget behandling med fingolimod, 35% ville have modtaget behandling med natalizumab og 5 % ville have modtaget behandling med alemtuzumab. Ved at se isoleret på de 150 patienter vil de økonomiske konsekvenser i år 1 være 7,7 mio. kr. i meromkostninger, i år 2 vil meromkostningerne være på 8,5 mio. kr., i år 3 vil der være reducerede omkostninger på 22,9 mio. kr. og i år 4 vil der være reducerede omkostninger på 23,5 mio. kr. Over hele den 4-årige tidshorizont vil behandling med cladribin i stedet for alternativerne betyde reducerede omkostninger på 30,2 mio. kr.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af AIP. Analysens resultater afspejler derfor nødvendigvis ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Behandling med cladribin er forbundet de med laveste omkostninger af de analyserede behandlinger set over en tidshorizont på fire år. At cladribin er forbundet med de laveste omkostninger skyldes i overvejende grad, at behandling i år 3 og 4 ikke er nødvendig, da effekten af behandlingen i år 1 og 2 varer ved. Det er overvejende sandsynligt, at en gruppe patienter ikke oplever, at effekten varer ved i år 3 og 4, hvorfor genbehandling med cladribin eller behandling med en anden 2. linjebehandling vil være nødvendig. Samtidig er det sandsynligt, at en gruppe patienter vil opleve en vedvarende effekt udover år 4. Begge faktorer vil have en betydelig effekt på de samlede omkostninger forbundet med behandling med cladribin. Amgros vurderer, at den største usikkerhed forbundet med vurderingen af behandlingsomkostningerne er relateret til omfanget af den vedvarende effekt af cladribin.

Analysens samlede resultater påvirkes i altovervejende grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af lægemidlerne. Fremtidige rabatter på fingolimod, natalizumab, alemtuzumab og cladribin, vil derfor have en stor betydning for hvilke behandlinger, der vil være forbundet med de laveste omkostninger.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog, at den anvendte tidshorizont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger behandlingsregimerne imellem.

Overordnet set vurderer Amgros, at Merck har indsendt en grundig analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient i behandling med cladribin sammenlignet med de gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med fingolimod, natalizumab og alemtuzumab. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved anbefaling af cladribin som standardbehandling på en tilfredsstillende måde.

REFERENCER

- Coles, A., Cohen, J., Fox, E., Giovannoni, G., Hartung, H.-P., Havrdova, E., . . . Chiriac, M. (2017). Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up - Durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*, 1107–1116.
- KORA. (2012). *Andetvalgsbehandling ved multipel sklerose - en analyse af omkostningerne i sygehusvæsenet (Projekt 3681)*. København: KORA.
- Medicinrådet. (2017). *Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af cladribin til behandling af atakvis multipel sklerose*.
- Merck. (2017). *Omkostningsanalyse af MAVENCLAD til behandling af RMS med høj sygdomsaktivitet - Sammenligning af Mavenclad med Gilenya, Tysabri og Lemtrada*.
- Sundhedsstyrelsen. (2016). *Indsatsen for patienter med multipel sklerose i sundhedsvæsenet*. København: Sundhedsstyrelsen.

