
LIPOSOMAL DAUNORUBICIN OG CYTARABIN (VYXEOS)

HØJRISIKO AKUT MYELOID LEUKÆMI

OPSUMMERING

Baggrund

Liposomal daunorubicin og cytarabin, CPX-351 (Vyxeos) er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC). Omkring 25 patienter per år vil være kandidater til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med standardbehandling (SoC) til voksne patienter med nydiagnosticeret t-ALM eller AML-MRC, som kan behandles inden for kurativt regime.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de inkrementelle omkostninger for CPX-351 (Vyxeos) ca. [REDACTED] per patient. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 402.000 DKK per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af CPX-351 (Vyxeos) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] per år. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 5-10 mio. DKK om året.

Konklusion

Behandling med CPX-351 (Vyxeos) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SoC. Meromkostningerne er hovedsageligt drevet af lægemiddelomkostningerne for CPX-351 (Vyxeos), samt en større andel patienter i behandling med CPX-351 (Vyxeos) der transplanteres.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
AML-MRC	Myelodysplasi-relaterede forandringer
AraC	Cytarabin
CPX-351	Liposomal daunorubicin og cytarabin
DKK	Danske kroner
DNR	Daunorubicin
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
OS	Overall survival (samlet overlevelse)
SAIP	Sygehusapotekets indkøbspris
SoC	Standard of Care (standardbehandling)
t-AML	Behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med CPX-351 (Vyxeos)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 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	12

3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	13
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	14

4 Budgetkonsekvenser	15
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	15
4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	15
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	16

5 Diskussion	17
---------------------	-----------

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

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
Handelsnavn:	Vyxeos
Generisk navn:	Liposomal daunorubicin og cytarabin (CPX-351)
Indikation:	Indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC).
ATC-kode:	L01XY01

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	04-01-2019
Endelig rapport færdig:	06-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	61 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Lianna Geertsen Line Brøns Jensen Louise Greve Dal Mark Friberg

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

1 BAGGRUND

CPX-351 (Vyxeos) er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasi-relaterede forandringer (AML-MRC). Jazz Pharmaceuticals (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af CPX-351 (Vyxeos) og har den 04.01.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af CPX-351 (Vyxeos) 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 CPX-351 (Vyxeos) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med CPX-351 (Vyxeos) med behandling med SoC.

1.2 Patientpopulation

Akut myeloid leukæmi (AML) er en akut og livstruende form for blodkræft. Ved AML fortrænger de umodne blodkræftceller (leukæmiceller) de normale knoglemarvsceller. Dette fører til akut knoglemarvssvigt. Symptomerne på AML er bl.a. træthed, hjertebanken, hovedpine, svimmelhed, vejrtrækningsbesvær, infektioner samt øget blødningstendens (1).

AML er en heterogen sygdom med forskellige molekylærgenetiske profiler. Af betydning for prognosen er dels kromosomændringer og dels mutationer i udvalgte gener (2). Samtidig har sygdommen et hurtigt udviklingsforløb og en lav overlevelse sammenlignet med andre typer af leukæmi (3).

AML rammer oftest ældre personer over 50 år, og i Danmark diagnosticeres 250 nye tilfælde i gennemsnit per år (4). Ved udgangen af 2014 levede 850 personer med diagnosen (3). Alder på diagnosetidspunktet er af afgørende betydning for prognosen.

Af nydiagnosticerede AML-tilfælde er en undergruppe karakteriseret ved AML, som er relateret til tidligere medicinsk behandling f.eks. med kemoterapi (t-AML) eller AML med myelodysplastiske forandringer (AML-MRC) som defineret i den gældende WHO-klassifikation af hæmatologiske tumorer (4,5). Disse undergrupper er på grund af den underliggende biologi forbundet med kemoresistens og ringere overlevelse uanset alder end andre AML subgrupper (6). 1-årsoverlevelsen for disse patienter ligger på ca. 31-56 %, mens 3-årsoverlevelsen ligger på ca. 11-25 % (5).

1.3 Nuværende behandling

1. linjebehandling af voksne med højrisiko-AML kan opdeles i tre kategorier: 1) kurativ; 2) livsforlængende/palliativ; 3) understøttende behandling. Kun den kurative behandling vil blive omtalt yderligere, da det er patienter som kan tåle kurativt regime, som også vurderes at være kandidater til CPX-351 (Vyxeos).

Den kurative behandling opdeles i to faser: Induktionsfasen og konsolideringsfasen.

I induktionsfasen gives der i Danmark 2 serier induktionskemoterapi for at genoprette normal bloddannelse og opnå komplet remission (CR og CRp). Første serie remissionsinduktion består af 10 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (10 + 3). Efter i gennemsnit 3-4 ugers behandlingspause gives anden serie remissionsinduktion, der består af 8 dages cytarabin 200 mg/m² og 3 dages daunorubicin 50 mg/m² (8 + 3).

Hvis der opnås komplet remission (CR) evt. med ufuldstændig blodplade-recovery (CRp), indledes konsolideringsfasen, som indeholder forskellige behandlingstilbud:

- Patienter, der tilbydes allogent transplantation, får som hovedregel yderligere mindst én serie kemoterapi, efter komplet remission er opnået, men ofte flere afhængigt af ventetid på stamcelletransplantation m.m. Som ved induktionsbehandlingen er der 3-4 ugers behandlingspause mellem kemoterapierne

- Patienter under 60 år, der ikke tilbydes allogent transplanteret, konsolideres med 2 serier højdosis cytarabin 3 g/m², hvor hver serie består af 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5
- Patienter over 60 år, der ikke tilbydes allogent transplanteret konsolideres med én behandlingsserie med højdosis cytarabin 2 g/m², 6 doser givet som 2 doser dag 1, 3 og 5 (1)

1.4 Behandling med CPX-351 (Vyxeos)

Indikation

CPX-351 (Vyxeos) er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret t-AML eller AML-MRC.

Virkningsmekanisme

CPX-351 er et kombinationspræparat indeholdende to eksisterende cytostatika, daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC), der i mange år er blevet anvendt i kombination i behandlingen af AML og andre typer kræft. DNR hæmmer topoisomerase-enzymet, hvilket medfører DNA-skade og celledød. AraC er en desoxycytidinanalog, som efter in vivo-aktivering intracellulært indbygges i DNA med defekt DNA-syntese til følge.

I forhold til tidligere DNR/AraC-kombinationsbehandling er AraC og DNR i den nye liposomale kombinationsformulering CPX-351 (Vyxeos) begge indeholdt i en mikroskopisk fedtpartikel, som kaldes et liposom. Forholdet mellem DNR og AraC er i den liposomale formulering fastlåst i en 1:5 molar ratio, som in vitro og in vivo har vist at maksimere den synergistiske antitumoraktivitet i AML.

Kombinationen af de to lægemidler i et liposom har vist en forlænget plasmahalveringstid efter intravenøs infusion, hvor $\geq 99\%$ af DNR og AraC i plasmaet forbliver indkapslet i liposomer. Baseret på data i dyreforsøg ses det, at liposomerne akkumulerer og forbliver i høj koncentration i knoglemarven, hvor de optages i leukæmiceller i større grad end i almindelige knoglemarvsceller. Efter indlejring i leukæmicellerne, undergår liposomerne nedbrydning, hvilket frigiver DNR og AraC i det intracellulære miljø, og de to lægemidler får herved mulighed for at udøve deres synergistiske antineoplastiske aktivitet (7).

Dosering

CPX-351 (Vyxeos) administreres intravenøst og anvendes i en dosis på 44 mg/100 mg/m² på dag 1, 3 og 5 i forbindelse med induktionsbehandling og 29 mg/65 mg/m² på dag 1 og 3 ved konsolideringsbehandling.

Administrationstiden er 90 minutter. Både induktions- og konsolideringsbehandling kan gentages hos patienter, som ikke viser sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret kurativt regime i Danmark (SoC) som komparator, se tabel 1.

Det består af kemoterapi i form af en kombination af cytarabin (AraC) og daunorubicin (DNR).

Tabel 1: Definerede population og komparator.

Population	Komparator
Voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML (terapirelateret AML) eller AML-MRC (AML med myelodysplastiske ændringer), som kan behandles med kurativt regime.	SoC

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af CPX-351 (Vyxeos) som vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- Hvad er den kliniske merværdi af CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML eller AML-MRC, som kan behandles indenfor kurativt regime?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med CPX-351 (Vyxeos) med behandling med SoC til behandling af voksne patienter med nydiagnosticeret t-AML eller AML-MRC.

2.1.1 Modelbeskrivelse

Indsendte analyse har til formål at estimere de gennemsnitlige omkostninger ved behandling med CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med komparator. Til formålet har ansøger indsendt en simpel omkostningsanalyse, der indeholder modellerede overlevelseskurver for patienter der transplanteres.

Patienternes respons på behandlingsalternativerne er baseret på data fra fase tre studiet 301 (8). Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimerede behandlingsrelaterede omkostninger, er baseret på interview med en kliniker.

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger til behandling af patienter, der ikke responderer på behandling og argumenterer, at det er en konservativ tilgang, da dette er tilfældet for flere patienter behandlet med SoC end CPX-351 (Vyxeos).

De fleste behandlingsrelaterede omkostninger argumenteres at forekommer inden for det første år. For patienter der får stamcelletransplantation, vil der dog være omkostninger efterfølgende denne periode. Til at estimere disse omkostninger har ansøger benyttet en model for overall survival (OS) efterfølgende transplantation. Parametriske overlevelseskurver blev estimeret ved at benytte en eksponential overlevelseskurve. Dette argumenteres at være gjort af pragmatiske årsager.

Ansøger har benyttet median-post-transplantation til at estimere mortalitetsrater for SoC fra 301-studiet. Til at estimere mortalitetsraten for CPX-351 (Vyxeos) er hazard ratio mellem og 7+3 armen (SoC-armen) og CPX-351 (Vyxeos) post-transplantation Kaplan-Meier kurver fra 301-studiet benyttet.

Gennemsnitlig overlevelse for hver arm er estimeret som området under kurven. Længste observerede overlevelse for SoC er 106 uger mens det for CPX-351 (Vyxeos) er 123 uger. Frem til dette er den gennemsnitlige overlevelse 20,6 måneder og 12,9 måneder for hhv. CPX-351 (Vyxeos) og SoC.

Ved modellering af overlevelseskurverne bliver den gennemsnitlige overlevelse 27,1 måneder og 14,5 måneder for hhv. CPX-351 (Vyxeos) og SoC.

Amgros' vurdering

Ansøgers tilgang til estimering af de gennemsnitlige omkostninger ved transplantation er meget forsimplet. Generelt mangler der statistiske test af kurvens tilpasning og undersøgelse af andre parametriske kurvers fit. Ansøger har efter ønske fra Amgros udført en sensitivitetsanalyse der undersøger hvilken indflydelse større forskel mellem gennemsnitlig overlevelse for intervention- og komparator-arm vil have.

Kurverne er afskåret ved år 5 og da flere patienter i CPX-351 (Vyxeos) armen er i live ved afskæringen end for SoC, medfører dette potentielt en underestimering af den gennemsnitlige overlevelse for CPX-351 (Vyxeos) i forhold til SoC.

På baggrund af ansøgers sensitivitetsanalyse, der viser begrænsede påvirkning af resultatet, accepteres ansøgers tilgang, trods usikkerheden forbundet med denne metode.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en analyse med hospitalsperspektiv, hvor omkostninger til lægemidler, administration af intensiv kemoterapi, bivirkninger, stamcelletransplantation og opfølgning efter stamcelletransplantation er inkluderet. Analysen har en tidshorisont på fem år. Ansøger argumenterer at dette er tilstrækkeligt i forhold til den

korte behandlingstid og den høje mortalitet for denne patientpopulation. Omkostninger der falder efter det første år diskonteres med en rate på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og godtages derfor. Tidshorizonten vurderes at opfange alle relevante omkostninger. Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizonten.

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til intensiv kemoterapi og CPX-351 (Vyxeos). Intensiv kemoterapi doseres som beskrevet i Medicinrådet protokol mens CPX-351 (Vyxeos) doseres som i produktets SPC, se tabel 2. Behandlingen med kemoterapi varierer for patienter ift. deres alder. Ansøger har valgt at antage, at 25 % af patienterne er under 60 år og derfor potentielt kan modtage to cyklusser konsolideringsbehandling.

Tabel 2: Dosering af CPX-351 følgende produktets SPC og kemoterapi i henhold til Medicinrådets protokol.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC
1. induktion	100 enheder/m ² dag 1, 3 og 5	10 dages AraC 200 mg/m ² og 3 dages DNR 50 mg/m ² (10+3)
2. induktion	100 enheder/m ² dag 1 og 3	8 dages AraC 200 mg/m ² og 3 dages DNR 50 mg/m ² (8+3)
Konsolidering	65 enheder/m ² dag 1 og 3 (1-2 cyklusser)	<60 år (2 cyklusser): højdosis AraC (3g/m ² dag 1, 3 og 5)

Alle de inkluderede lægemidler doseres efter kropsoverfladeareal (BSA). Ansøger har valgt at benytte den gennemsnitlige BSA fra et klinisk studie fra 2010 på 1,79 m². Det argumenteres af ansøger at være et bedre estimat for en dansk patient end 2,0 m² som var det gennemsnitlige BSA i 301 studiet.

Baseret på dosis per tilfælde er antallet af hætteglas per infusion beregnet. Ansøger har i sin hovedanalyse valgt at runde op til nærmeste hele hætteglas. Priserne for alle lægemidlerne er fra Amgros og er præsenteret i tabel 3.

Tabel 3: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP

Lægemiddel	Styrke	Pris [DKK]	Kilde
CPX-351 (Vyxeos)	100 enheder	██████	Amgros
Cytarabin (AraC)	1000 mg	██████	Amgros
Daunorubicin (DNR)	20 mg	██████	Amgros

Den gennemsnitlige lægemiddelomkostning per patient er estimeret ud fra andelen af patienter der modtog de forskellige behandlingstrin i 301-studiet, se tabel 4 (8).

Tabel 4: Andelen af patienter der modtager behandling i ansøgers analyse.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC
1. induktion	100 %	100 %
2. induktion	31,4 %	33,8 %
1. konsolidering	32,0 %	21,2 %
2. konsolidering	15,0 %	7,9 %

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang er acceptabel og er i tråd med dansk klinisk praksis.

Hospitalsomkostninger

Omkostninger forbundet med at administrere både CPX-351 (Vyxeos) og SoC er inkluderet i analysen. Ansøger antager at første induktionsbehandling både for intervention og komparator sker mens patienten er indlagt på hospitalet. Anden induktionsbehandling gives under dagsindlæggelser af patienten.

Konsolideringsbehandlingen kan ske både ved dagsindlæggelse eller ambulant besøg. Ansøger har antaget med udgangspunkt i 301-studiet, at 54,2 % af patienterne modtager CPX-351 (Vyxeos) ambulant mens kun 4,5 % modtager SoC ambulant (8). I ansøgers analyse er det antaget, at 15 % af patienterne i behandling med SoC vil modtage behandling hjemme gennem en kemopumpe.

Til at estimere omkostninger ved behandling har ansøger benyttet 2017 DRG-takster, se tabel 5.

Tabel 5: Takster benyttet til estimering af hospitalsomkostninger.

Behandling	DRG	Takst [DKK]
Induktion	17MP03	74.449
Pumpeinstallation	34PR06	6.593
Pumpe	17MA98	2.814
Konsolidering (indlagt)	17MP11	29.816
Konsolidering (ambulant)	BG50C	1.372

Amgros' vurdering

Amgros har konsulteret kliniske eksperter inden for det pågældende fagområde for at få valideret antagelser i ansøgers analyse. På baggrund heraf findes det ikke realistisk at 15 % af patienterne der behandles med SoC vil anvende en kemopumpe. Yderligere findes det ikke realistisk at patienterne der behandles med CPX-351 (Vyxeos) eller SoC vil modtage konsolideringsbehandlingen ambulant. Det reelle ressourceforbrug ved anvendelse af CPX-351 (Vyxeos) er forbundet med usikkerhed, da der er tale om et nyt lægemiddel som klinikerne på hospitalerne endnu ikke er bekendt med, og derved ikke har nogle faste procedure for.

Ansøger har benyttet 2017 DRG-takster til at estimere omkostninger ved behandling. Tilgangen er acceptabel men taksterne fremskrives til 2019.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor alt behandling for både CPX-351 (Vyxeos) og SoC administreres under hospitalsindlæggelse. Derudover fremskrives 2017 takster til 2019.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger. Forekomsten af bivirkninger har ansøger hentet fra 301 studiet (8). Kun behandlingsrelaterede bivirkninger med en frekvens på >5 % af patienterne i en af behandlingsarmene er inkluderet. Omkostningerne ved de forskellige bivirkninger er estimeret gennem DRG 2017 takster. I tabel 6 er bivirkninger inkluderet i analysen vist, samt hvilke DRG-takster ansøger har valgt til at estimere omkostningerne ved de forskellige bivirkninger.

Tabel 6: Behandlingsrelaterede bivirkninger inkluderet i ansøgers analyse samt udvalgte DRG-takster.

Bivirkning	CPX-351 (Vyxeos) (%)	SoC (%)	Omkostning [DKK]	DRG	
Bakteriæmi	9,8	2,0	34.531	18MA10	DA499A
Diarré	1,3	5,3	672	BG50A	DK529B
Ejektionsfraktionsfald	5,2	5,3	672	BG50A	DI509
Fatigue	7,2	6,0	672	BG50A	DR539A
Febril neutropeni	68,0	70,6	43.077	16MA03	DT888N
Hypertension	10,5	5,3	672	BG50A	DI158
Hypotension	5,9	0,7	672	BG50A	DI952
Hypoxi	13,1	15,2	672	BG50A	DR798E
Pneumoni	19,6	14,6	35.350	04MA14	DJ189
Respirationssvigt	7,2	6,6	672	BG50A	DJ960
Sepsis	9,2	7,3	41.643	18MA03	DA419

Amgros' vurdering

Antagelser omkring bivirkninger virker rimelige og accepteres, dog er DRG-takster ikke fremskrevet til 2019.

Amgros fremskriver DRG-takter fra 2017 til 2019 i egen hovedanalyse.

Omkostninger til stamcelletransplantation

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med stamcelletransplantation, komplikationer ved transplantationen samt opfølgning efterfølgende. Det estimeres ud fra det 301-studiet, at 39 % af patienterne der transplanteres, vil have komplikationer i forbindelse herved (8). Omkostningerne ved transplantation, komplikationer og opfølgning er inkluderet i form af DRG-2017 takster, se tabel 7. Ansøger har antaget at en patient vil have fire ambulante besøg om måneden de første tre måneder mens ét besøg hver anden måned er antaget efterfølgende.

Tabel 7: DRG-takster ved stamcelletransplantation.

DRG	Beskrivelse	Omkostning [DKK]
26MP24	Allogen stamcelletransplantation, patient mindst 18 år	402.526
26MP26	Tilstand med allogen knoglemarvstransplantation, patient mindst 18 år	138.675
17MA98	MDC17 1-dagsgruppe, patient mindst 7 år	2.814

Ansøger har modelleret overlevelseskurver for post-transplantation ud fra observeret median overlevelse for SoC-armen, for at estimere gennemsnitlige omkostningerne forbundet med langtidsopfølgning. Ansøger har valgt at benytte en eksponentiel overlevelseskurve til dette formål. Ansøger argumenterer at dette er valgt af pragmatiske årsager.

Amgros' vurdering

Amgros har været kritiske overfor metoden benyttet til at modellere omkostningerne forbundet med langtidsopfølgning ved transplantation. Ansøger har på baggrund heraf inkluderet en følsomhedsanalyse der undersøger hvad den maksimale omkostning forbundet med langtidsopfølgning efter transplantation, hvis de resterende patienter ved seneste observation i CPX-351 (Vyxeos) armen alle lever til år 5, mens ingen patienter overlever efter seneste observation i SoC-armen.

DRG-takster benyttet til at estimere omkostninger i forbindelse med transplantation er fra 2017 og 2018 og er ikke fremskrevet til 2019.

Amgros accepterer, på baggrund af indsendte følsomhedsanalyse for langtidsopfølgning, ansøgers tilgang, men udarbejder egen hovedanalyse hvor DRG-takster er fremskrevet til 2019.

Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i form af patienttid ved administration af behandlingerne. Ansøger har antaget at patienten vil bruge 24 timer per dag ved indlæggelse, 7,4 timer per dag ved dags indlæggelse og 3 timer per døgn ved ambulant besøg. Timeprisen er sat til 183 DKK, mens transportomkostninger er sat til 100 DKK.

Amgros' vurdering

Ansøgers valg om at et indlæggelsesdøgn medfører 24 timers omkostninger vurderes at være en overestimering. En reduktion af antal timer har dog relativ lille indflydelse på det overordnede resultat.

Amgros accepterer derfor ansøgers tilgang, men

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udført en række følsomhedsanalyser hvor forskellige parametre varieres enkeltvist, for at undersøge usikkerheden forbundet med disse i analysen. Ansøger har varieret kliniske parametre inden for 95 % konfidensinterval og omkostninger er varieret med +/- 20 %.

De 17 følsomhedsanalyser med størst indflydelse på resultatet er præsenteret i ansøgningen.

Amgros' vurdering

Indsendte følsomhedsanalyser findes relevante.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med SoC på ca. [REDACTED]

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 8.

Tabel 8: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, DKK, SAIP.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	325.627	296.131	28.995
Patientomkostninger	105.987	133.524	-27.537
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Ansøgers følsomhedsanalyser viser at de parametre der har størst indflydelse på analysens resultat, er følgende:

- Prisen for CPX-351 (Vyxeos)
- Antallet af patienter der modtager stamcelletransplantation
- Om lægemiddelspild inkluderes i analysen
- Omkostninger til stamcelletransplantation ekskluderet i analysen

Resultaterne af de analyser der har størst indflydelse på resultaterne er præsenteret i tabel 9.

Tabel 9: Resultaterne af ansøgers følsomhedsanalyser med størst indflydelse på resultaterne.

	Resultat af følsomhedsanalyse [DKK]
Ansøgers base case	[REDACTED]
CPX-351 (Vyxeos) pris	[REDACTED]
Antal transplanterede i CPX-351 (Vyxeos)-armen	+/- 39.124
Antal transplanterede i SoC-armen	+/- 34.198
Lægemiddelspild ekskluderet	[REDACTED]
Omkostninger til transplantation ekskluderet	-51.395

3.3 Amgros' hovedanalyse

3.3.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Behandling med både CPX-351 (Vyxeos) og SoC sker på hospitalet mens patienten er indlagt.
- DRG-takster fra 2017 og 2018 fremskrives til 2019

3.3.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 10.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for CPX-351 (Vyxeos) sammenlignet med SoC på ca. [REDACTED].

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for CPX-351 (Vyxeos) ca. 373.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 402.000 DKK per patient.

Tabel 10: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK, SAIP.

	CPX-351 (Vyxeos)	SoC	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	332.198	287.815	44.383
Patientomkostninger	100.912	101.871	-960
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4 BUDGETKONSEKVENSER

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

I Medicinrådets protokol vurderes at 25 patienter årligt vil være kandidater til behandling med CPX-351 (Vyxeos). Ansøger argumenterer at kun 40 % af disse patienter vil modtage CPX-351 (Vyxeos) på baggrund af godkendelse af andre lægemidler til samme patientgruppe, en tidskrævende diagnose samt undersøgelser af markedet. Yderligere har ansøger antaget at markedsoptaget første og andet år vil være lavere end de efterfølgende. Tabel 11 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt.

Tabel 11: Ansøgers 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
CPX-351 (Vyxeos)	2,5	7,5	10	10	10	0	0	0	0	0
SoC	22,5	17,5	15	15	15	25	25	25	25	25

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

I Medicinrådets protokol beskrives det, at 25 patienter årligt vil forventes at kunne modtage behandling med CPX-351 (Vyxeos) ved anbefaling som standardbehandling. Derfor findes ansøgers antagelse om, at kun 40 % af disse patienter vil modtage CPX-351 (Vyxeos) ikke retvisende. Dog er der usikkerhed omkring det præcise antal af patienter, da behandlingen forudsætter hurtig diagnostik via cytogenetisk undersøgelser, som i Medicinrådets vurderingsrapport angives at være en udfordring i klinikken i dag.

Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse hvor 100 % af patienterne vil modtage CPX-351 (Vyxeos) ved positiv anbefaling.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

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

4.1.3 Følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ansøger har udført følsomhedsanalyser der antager markedsandel for CPX-351 (Vyxeos) på forskellige niveauer. Analyserne undersøger budgetkonsekvenserne ved markedsandel på 35 %, 70 % og 100 % for CPX-351 (Vyxeos) fra år 3.

Amgros' vurdering

Ansøgers følsomhedsanalyser er på markedsandel for CPX-351 (Vyxeos). Ved højere markedsandel øges budgetkonsekvenserne. Amgros vælger ikke at præsentere de specifikke tal.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Samme ændringerne som i Amgros' hovedanalyse fortages
- 25 patienter vil modtage behandling med CPX-351 (Vyxeos) ved anbefaling
- Første år efter anbefaling er der et markedsoptag på 50 %

Amgros analyse antager, at de 25 patienter der er kandidater til behandling med CPX-351 (Vyxeos) vil modtage behandlingen ved en anbefaling som standardbehandling. Dette estimat er forbundet med usikkerhed, da valgte behandling afhænger af hurtig diagnostik, som er en udfordring i klinikken i dag. Derfor er Amgros' estimerede budgetkonsekvenser de maksimale budgetkonsekvenser. Da det reelle antal patienter ikke er kendt, men de adspurgte klinikere har udtrykt, at CPX-351 (Vyxeos) ved anbefaling som standardbehandling vil blive benyttet til de patienter hvor det findes muligt, er denne tilgang valgt.

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af CPX-351 (Vyxeos) vil resultere i budgetkonsekvenser på [redacted] første år og ca. [redacted] per år de efterfølgende år, se tabel 13. Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 10 mio. per år efterfølgende første år.

Tabel 13: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5 DISKUSSION

Analysens resultat afhænger hovedsagligt af prisen for anskaffelse af CPX-351 (Vyxeos) og derfor i høj grad af fremtidige pris for CPX-351 (Vyxeos).

Metoden anvendt til at estimere langtidsomkostninger ved stamcelletransplantation er meget forsimplet og medfører usikkerhed ved dette estimat. Det er dog påvist ved en følsomhedsanalyse, at variation af denne omkostning har mindre indflydelse på det overordnede resultat.

Som ved mange nye lægemidler, er der usikkerhed forbundet med ressourceforbruget, da der ikke er erfaring med lægemidlet på hospitalsafdelingerne. Amgros har benyttet kliniske eksperter forventninger til behandlingsforløbet til at estimere de ressourcer der er forbundet med behandlingen. Ansøgers og Amgros resultat adskiller sig fra hinanden da Amgros analyse er baseret på antagelser om at behandlingen vil ske under indlæggelse på hospitalet.

6 REFERENCER

1. Schöllkopf C, Duruta Weber H, Henrik Sengeløv O, Jan Maxwell Nørgaard R, Kallenbach M, Marianne Tang Severinsen A, et al. Rekommandation for diagnostik, behandling og efterkontrol af akut myeloid leukaemi (AML) Anden reviderede udgave (version 3) Akut Leukaemi Gruppen i Danmark 2015 Dokument udarbejdet af arbejdsgruppe bestående af [Internet]. [cited 2019 Feb 14]. Available from: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/udgivelser/2015/opfoelgningsprogram-for-akut->
2. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Mar 20 [cited 2018 Dec 19];35(9):934–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28297624>
3. NORDCAN A of the NCR. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer [Internet]. [cited 2018 Nov 15]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/StatsFact.asp?cancer=242&country=208>
4. Swerdlow SH, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [Internet]. [cited 2019 Feb 14]. 585 p. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Iarc-Classification-Of-Tumours/Who-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
5. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2019 Feb 14];33(31):3641–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26304885>
6. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelus H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: A report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Feb 14];90(3):208–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25421221>
7. CHMP. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS VYXEOS [Internet]. [cited 2019 Feb 14]. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyxeos-epar-product-information_en.pdf
8. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 Sep 10 [cited 2019 Feb 14];36(26):2684–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30024784>

