

Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Fenfluramin (Fintepla)

ID2019\_111

Behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år.

15.12.2023

Rapporten er oppdatert med vedlegg 3 (kostnadssammenligning) 08-01-2024

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Forenklet oppsummering

### Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at Fintepla har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og kostnad av Fintepla, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyttens måles ved hvor mange «gode leveår»<sup>1</sup> den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Legemiddelverkets metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet UCB.

### Hva er Fintepla?

Fintepla er et legemiddel til behandling av pasienter med Dravet syndrom. Det er ikke helt kjent hvordan Fintepla virker, men det antas å virke ved å øke mengden av signalstoffet serotonin i hjernen. Dette kan bidra til å redusere antall krampeanfoll. Fintepla er en mikstur som tas via munnen to ganger daglig. Behandlingen kan være livslang. Fintepla tas i tillegg til andre legemidler mot epilepsi.

### Hvor alvorlig er sykdommen?

Dravet syndrom er en sjelden, genetisk sykdom som kjennetegnes av alvorlig epilepsi og tilleggsversker. Sykdommen starter vanligvis i løpet av barnets første leveår med langvarige krampeanfoll utløst av feber. Pasienter med Dravet syndrom lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. De fleste vil ha en utviklingshemming i voksen alder og et livslangt behov for omsorgstjenester.

### Hvem kan få behandling med Fintepla hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder barn fra 2 års alder og voksne med Dravet syndrom som har forsøkt minst to epilepsilegemidler og som fortsatt har krampeanfoll. Dette utgjør rundt 40 pasienter i året i Norge.

### Hvordan er nytten av Fintepla undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Fintepla ved Dravet syndrom er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudiene ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Fintepla

**Hva er en metodevurdering?** Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

**Hva menes med et godt leveår?** Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

**Hva er Dravet syndrom?** Du kan lese om Dravet syndrom på [helsenorge.no](https://helsenorge.no) [her](#)

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

eller med placebo (juksemedisin), begge sammen med andre legemidler mot epilepsi. Etter 14-15 uker så man på hvor mange krampeanfoll pasientene i hver gruppe hadde hatt.

I den første studien ble antall krampeanfoll per måned redusert fra 21 til 5 hos pasientene som fikk behandling med Fintepla, og fra 34 til 26 hos pasientene som fikk placebo. I den andre studien fikk alle pasientene også behandling med epilepsilegemidlet stiripentol. I denne studien ble antall krampeanfoll per måned redusert fra 14 til 4 hos pasientene som fikk Fintepla, og forble på 11 hos pasientene som fikk placebo.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Fintepla påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med Dravet syndrom. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

### **Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen**

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med legemiddelet Epidyolex. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Fintepla for norske pasienter.

Siden sammenligningsgrunnlaget i hovedstudiene var placebo, kan ikke studiene gi svar på hvordan effekten av Fintepla er sammenlignet med Epidyolex. Dette tilfører usikkerhet til analysen. UCB har brukt en etablert analysemetode for å sammenligne resultater fra ulike kliniske studier av Fintepla og Epidyolex. Analysene tyder på at Fintepla kan redusere krampeanfoll mer effektivt enn Epidyolex, men at dette trolig vil avhenge av hvor høy dose pasientene bruker av legemidlene.

Legemiddelverket vurderer at den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert er av lav kvalitet:

- Det er usikkert om og eventuelt hvor mye mer Fintepla kan redusere krampeanfoll sammenlignet med Epidyolex, særlig over tid.
- Legemiddelfirmaet har ikke levert relevant dokumentasjon på om Fintepla kan redusere risikoen for SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi) mer enn Epidyolex, og dermed forbedre overlevelsen til pasienter med Dravet syndrom.
- Det kan være en betydelig gevinst i helse-relatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfoll. Legemiddelfirmaet har imidlertid ikke levert relevant dokumentasjon på om Fintepla kan forbedre livskvaliteten til pasientens omsorgspersoner mer enn med Epidyolex.

### **Hva koster behandling med Fintepla?**

Doseringen av Fintepla, og dermed kostnaden, avhenger av pasientens vekt og om pasienten også bruker epilepsilegemidlet stiripentol. Legemiddelbehandling med Fintepla kan koste fra om lag 13 000 kroner til 69 000 kroner per måned, inkludert merverdiavgift. Behandling med Fintepla kan være livslang.

Det foreligger rabatterte priser for Epidyolex. Rabatten er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaet. Merkostnad for Fintepla sammenliknet med Epidyolex med disse konfidensielle prisene vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

### Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Fintepla og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»<sup>2</sup> ved behandling med Fintepla sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen tyder på at pasienter med Dravet syndrom som behandles med Fintepla får færre krampeanfall. Vi vet lite om effekten av Fintepla sammenlignet med Epidyolex, særlig over tid. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Fintepla, vil være mellom 5 og 55 millioner kroner. Beregningene viser at Fintepla kan gi 0,01 – 0,09 «gode leveår» for pasienten sammenlignet med Epidyolex, til en pris på om lag 700 000 kroner.

### Hvem avgjør om Fintepla skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

---

<sup>2</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

## Sammendrag

### Metode

Metodevurdering av legemiddelet Fintepla (fenfluramin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at fenfluramin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB Pharma AS.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2019_111 fenfluramin til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år
Legemiddelfirma	UCB Pharma AS
Preparat	Fintepla
Virkestoff	Fenfluramin
ATC-kode	N03AX26
Aktuell indikasjon	Behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
Virkningsmekanisme	Fenfluramin øker frisettingen av serotonin i hjernen, men den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent. Fenfluramin kan redusere epileptiske anfall ved å virke som en agonist på spesifikke serotoninreseptorer i hjernen, og også ved å virke på sigma-1-reseptoren.
Dosering	Mikstur som tas oralt to ganger daglig. Anbefalt vedlikeholdsdose etter opptitrering er 0,4 mg/kg/døgn (maksimalt 17 mg) med stiripentol og opptil 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg) uten stiripentol. Behandlingen er livslang.
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater i form av IKER og budsjett med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Legemiddelverket vurderer at det er knyttet stor usikkerhet til flere sentrale parametere og antagelser i UCB sin innsendte helseøkonomiske analyse, og at modellen er unødig komplisert og lite transparent. Legemiddelverket presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse i denne metodevurderingen, men ulike scenarioanalyser der vi har endret noen av antagelsene til UCB som vi mener er urimelige. Modellen med input og antagelser er derfor ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.

## Sykdom

Dravet syndrom	
Om sykdommen	Dravet syndrom er en sjelden, genetisk sykdom som særlig kjennetegnes av en vanskelig epilepsi. Sykdommen debuterer første leveår hos et tidligere friskt barn. De fleste eldre barn og voksne med Dravet syndrom har motoriske vansker samt kognitiv og atferdsmessig funksjonsnedsettelse. Forventet levetid er redusert. <i>Epilepsiforbundet Dravet syndrom har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med Dravet syndrom, se Vedlegg 1.</i>
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 4-5 pasienter får diagnosen Dravet syndrom hvert år i Norge. Per i dag er det registrert vel 70 pasienter med sykdommen, men det reelle antallet kan være nærmere 100 pasienter. Om lag 40 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med fenfluramin.
Behandling i norsk klinisk praksis	Behandlingen retter seg i hovedsak mot epilepsien. Valproat er gjerne førstevalg, mens klobazam, stiripentol, topiramate eller klonazepam er andrevalg. Fra januar 2022 er cannabidiol (Epidyolex), gitt sammen med klobazam, innført med start- og stoppkriterier, og er tilgjengelig som et tredjevalg. Norske medisinske fageksperterte forteller at fenfluramin kan få samme plassering i behandlingen som cannabidiol. Cannabidiol er komparator i metodevurderingen.

## Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen Legemiddelverket har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med Dravet syndrom fra og med 2 år med utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum
Intervensjon	Fenfluramin, som tilleggsbehandling til andre antiepileptika
Komparator	Cannabidiol, som tilleggsbehandling til klobazam og andre antiepileptika
Utfall	QALYs, leveår, kostnader
Hovedkilde til effektdata	Nettverksmetaanalyser av fenfluramin-studiene Studie 1 (1, 2) og Studie 2 (1, 3), og cannabidiol-studiene GWPCARE 1 og GWPCARE 2 (klobazam subgrupper)(4)
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 60 år

Legemiddelverket har ikke fullstendig vurdert innsendt analyse og forutsetninger for denne. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. Resultatene som presenteres under er basert på endringer av noen få parametere i den helseøkonomiske analysen til UCB som Legemiddelverket vurderer å være urimelige som angitt under:

- Aldersfordeling ved behandlingsstart er endret
- Dosering av fenfluramin er endret
- Virkning på pårørendes helse relaterte livskvalitet er ikke inkludert
- Effekt av behandlingen på SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi) er ikke tatt med



Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Fenfluramin	Cannabidiol	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 129 049	2 450 092	678 957
Totale QALYs	9,41	9,37	0,04
Totale leveår	25,33	25,33	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			18 900 275
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			-

QALY-gevinsten er 0,04 (tilsvarende om lag 15 «gode dager») for fenfluramin sammenlignet med cannabidiol i Legemiddelverkets grunnscenario. Siden IKER er en ratio, vil en så lav QALY-gevinst (nevneren i brøken) gi svært høy IKER. Videre vil IKER være svært sensitiv for selv de minste endringer i både merkostnad og QALY-gevinst. Legemiddelverket har utforsket usikkerheten gjennom flere scenarioanalyser. Relativ effekt er endret innenfor 95 % kredibilitetsintervallene (CrI) som er framkommet gjennom de Bayesianske nettverksmetaanalysene. Det er 95 % sannsynlig at den relative effekten ligger innenfor disse intervallene. Andre parametere og forutsetninger som er utforsket er nyttevekter for pårørende, effekt av behandling på SUDEP, dosering av cannabidiol og aldersfordeling ved behandlingsstart. I disse scenarioanalysene varierer IKER mellom om lag 5 millioner NOK og 55 millioner NOK per QALY.

**Tillegg 14-12-2023:** Legemiddelverket har gjentatte ganger bedt UCB om å klargjøre hvilken dosering av cannabidiol som ligger til grunn for estimering av relativ effekt av fenfluramin versus cannabidiol. Den 14-12-2023 svarer UCB at 12 mg/kg/døgn cannabidiol ligger til grunn for relativ effekt, mens 15 mg/kg/døgn cannabidiol ligger til grunn for beregning av kostnader i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener at dette er problematisk siden det kan bety at legemiddelkostnaden for cannabidiol er overestimert i analysen, eller at effekten av cannabidiol er underestimert. IKER øker til **25 millioner NOK/QALY** i et grunnscenario der doseringen av cannabidiol er endret til doseringen som ligger til grunn for relativ effekt (12 mg/kg/døgn). Dette vil også påvirke resultatene av scenarioanalysene, se kapittel 4.1.2.1. Av hensyn til tidsbruk har Legemiddelverket ikke oppdatert grunnscenario og scenarioanalyser som presenteres i rapporten siden estimert nytte og metodevurderingens konklusjon ikke endres av dette.

## Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

### Legemiddelverkets vurdering av nytte:

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner fenfluramin med cannabidiol. Relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol er derfor estimert i en nettverksmetaanalyse. I analysen inngår Studie 1 og Studie 2 for fenfluramin og GWCARE 1 og GWCARE 2 for cannabidiol (klobazam subgrupper). Disse er alle randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier som inkluderte pasienter med Dravet syndrom i alderen 2 til 18 år uten tilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum. Det primære endepunktet i alle studiene er endring fra baseline i gjennomsnittlig månedlig konvulsiv anfallsfrekvens.

Både fenfluramin og cannabidiol viser reduksjon i konvulsive anfall per måned sammenlignet med placebo i de kliniske studiene. Nettverksmetaanalysen antyder at det kan være en doseavhengig effektforskjell mellom de to legemidlene til fordel for fenfluramin innenfor oppfølgingstiden til studiene (14-15 uker). Forskjellen er statistisk signifikant kun for fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn (uten stiripentol) sammenlignet med cannabidiol dosert 10 og 20 mg/kg/døgn, og ikke for fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn (med stiripentol). Legemiddelverket vurderer at nettverksmetaanalysen er utført med hensiktsmessig metode, men at beregningene er lite transparente og ikke fullt ut etterprøvbare.

I den helseøkonomiske analysen har UCB modellert effekten av fenfluramin og cannabidiol hver for seg sammenlignet mot placebo, og ikke sammenlignet med hverandre. Hvordan modellen beregner effektforskjellen mellom fenfluramin og cannabidiol er uklart. UCB har også antatt at effekten er konstant så lenge pasienten står på behandling.

De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konsultert, mener at stoppkriteriet som i dag gjelder for cannabidiol også vil være relevant for fenfluramin, det vil si at behandlingen avsluttes dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling. Denne stoppregelen er inkludert i den helseøkonomiske analysen for både fenfluramin og cannabidiol.

Mortalitet har UCB modellert blant annet knyttet til SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi). En modellert mereffekt av fenfluramin på reduksjon i konvulsive anfall gir færre SUDEP enn med cannabidiol. Legemiddelverket mener det er sannsynlig at det er en sammenheng mellom anfallsfrekvens og risiko for SUDEP. UCB har ikke levert relevante kliniske studier som viser at fenfluramin er bedre enn cannabidiol på risiko for SUDEP. Modelleringen er komplisert, ikke transparent, og det er ikke mulig å vurdere den kliniske plausibiliteten. Effekt av behandling på risiko for SUDEP belyses i scenarioanalysene.

Fenfluramin-doseringene UCB har brukt i beregningen av legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen er lavere enn doseringene i Studie 1 og Studie 2, som ligger til grunn for estimering av relativ effekt. Legemiddelverket mener at dette er problematisk siden det kan bety at legemiddelkostnaden for fenfluramin er underestimert i analysen, eller at effekten av fenfluramin er overestimert. I eget grunnscenario har Legemiddelverket derfor endret doseringen av fenfluramin til samme dosering som i Studie 1 og Studie 2 for å ivareta intern validitet.

De kliniske studiene inkluderte pasienter i alderen 2 til 18 år. I indikasjonen til fenfluramin er det imidlertid ikke satt en øvre aldersgrense, og de medisinske fagekspertene antar at også pasienter over 18 år vil kunne bli behandlet med fenfluramin dersom denne innføres. I eget grunnscenario har

Legemiddelverket brukt aldersfordelingen fra studiene som effektdata er hentet fra (ivaretar intern validitet), og har gjort scenarioanalyser der 45 % av populasjonen er over 18 år (ekstern validitet).

Fenfluramin og cannabidiol har ulik bivirkningsprofil, men overordnet ser hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkningene ut til å være på omtrent tilsvarende nivå. Insidensen av nedsatt appetitt var høyere med fenfluramin enn med cannabidiol, mens søvnighet var rapportert hyppigere med cannabidiol. Cannabidiol kan gi forhøyede nivå av leverenzymmer. Hos pasienter som tar fenfluramin er det behov for regelmessig hjerteovervåkning. Bivirkninger er ikke inkludert i den helseøkonomiske analysen.

Livskvalitetsdata for både pasienter og pårørende er samlet inn i fenfluramin-studiene, og UCB har brukt disse til å estimere nyttevirkinger i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har ikke inkludert virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet i eget grunnscenarior. Dette fordi det ikke ble vist forskjell i livskvalitet hos pårørende mellom placebo- og fenfluramingruppene i studiene, og det er uklart hvordan UCB har beregnet nytte for pårørende i modellen. Videre mener Legemiddelverket at det derfor også framstår lite troverdig at det meste av nyttegevinsten av fenfluramin kommer hos pårørende og ikke hos pasienten, slik det gjør i UCB sin analyse. Legemiddelverket vil likevel understreke at Dravet syndrom er en alvorlig diagnose som kan medføre en stor belastning for pasientenes omsorgspersoner, både med tanke på ansvar og daglig omsorg når barnet bor hjemme, men også usikkerhet og bekymring knyttet til pasientens anfall og utvikling. Dette beskriver også Epilepsiforbundet Dravet syndrom i sitt brukerinns spill (Vedlegg 1). Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.

I Legemiddelverkets grunnscenarior, med de endringene som er beskrevet over, estimeres det at pasienter som behandles med fenfluramin i gjennomsnitt får 0,04 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med cannabidiol sammen med klobazam. I scenarioanalysene varierer QALY-gevinsten mellom 0,01 – 0,09.

#### Legemiddelverkets vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds legemiddelbehandling med fenfluramin og cannabidiol er oppsummert i tabellen under.

*Anslag på legemiddelkostnader (NOK) for en måneds behandling med fenfluramin og cannabidiol (maksimal AUP med mv.a.)*

Behandling	Månedskostnad per pasient (<18 år)	Månedskostnad per pasient (>18 år)
	NOK	NOK
Fenfluramin (uten stiripentol)	61 000 NOK	69 000 NOK
Fenfluramin (med stiripentol)	35 000 NOK	45 000 NOK
Cannabidiol	23 000 NOK	56 000 NOK

I den helseøkonomiske analysen er kostnader forbundet med rutinemessig oppfølging/monitorering og bruk av helsetjenester ved akutte hendelser inkludert. I tillegg er kostnader for transport til og fra helsetjenesten, for pasienten og en pårørende, tatt med.

Legemiddelverket har ikke fullstendig vurdert innsendt analyse og forutsetningene.

Betydelig usikkerhet i sentrale parametere knyttet til relativ effekt, dosering og nyttevekter, og store utslag i IKER ved endring i disse parameterne, gjør at Legemiddelverket vurderer at usikkerheten i

modellresultatet er for høy til å beregne én hovedanalyse. Basert på dokumentasjonen innsendt av UCB vurderer Legemiddelverket at IKER kan ligge et sted mellom om lag 5 millioner NOK og 55 millioner NOK uten at det er mulig å anslå om noen av de belyste scenariene eller grunnscenariet er mer plausible enn andre (se også merknad side 9 i blå boks). Dette følger av at mange av scenarioene for relativ effekt er utført innenfor 95 % CrI noe som gjør de tilnærmet like egnede som Legemiddelverkets grunnscenario. De ekstreme utslagene kommer som følge av en svært beskjeden QALY-gevinst (0,01 – 0,09 QALY), som også var lav for pasientene i UCBs grunnanalyse (0,11 QALY).

#### **Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet:**

Pasientene med Dravet syndrom er født symptomfrie, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. De fleste pasienter med Dravet syndrom vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. Pasientene har i tillegg redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. UCB har beregnet at Dravet syndrom for denne populasjonen behandlet med cannabidiol har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 43 QALY. Tilsvarende alvorlighet er beregnet i en tidligere metodevurdering for tilsvarende pasientpopulasjon.

#### **Legemiddelverkets vurdering budsjettvirkninger:**

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk fenfluramin ved behandling av Dravet syndrom vil være om lag 6,7 millioner NOK for behandling med preparatet i et fullt år, basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### **Legemiddelverkets vurdering av usikkerhet:**

UCB har levert en kostnad-per-QALY analyse i henhold til bestillingen fra Nye Metoder. Legemiddelverket mener det er knyttet stor usikkerhet til flere sentrale parametere og antagelser i den helseøkonomiske analysen, og at modellen er unødig komplisert og lite transparent. Legemiddelverket presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har i stedet endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der vi mener antagelsene til UCB er urimelige, og presenterer et *grunnscenario* og flere ulike andre scenarioanalyser. Det betyr at Legemiddelverket i stor grad har brukt de samme antagelsene som UCB har brukt i sine analyser, uten at modellen og antagelsene er fullstendig validert. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. Siden modellen med input og antagelser ikke er fullstendig validert vil den ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.

Usikkerheten i dokumentasjonen og analysen er særlig knyttet til modellering av relativ effekt, herunder virkning på anfall, mortalitet og livskvalitet for pasient og pårørende. Relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol antyder en doseavhengighet. Dosering og effekt av begge legemidlene i klinisk praksis er usikker, særlig over tid. Virkning på mortalitet er ikke dokumentert for hverken fenfluramin eller cannabidiol og ikke mulig å vurdere plausibiliteten av. Modelleringen av livskvalitet for pårørende framstår som urimelig (mangler «face validity»<sup>3</sup>) med tanke på at de pårørende oppnår større gevinst av behandlingen enn pasienten. I modellen gir fenfluramin en stor effekt hos pårørende sammenlignet med

---

<sup>3</sup> 'åpenbar validitet' - en form for validitet som bygger på svært enkle kriterier og vurderinger, uten inngående undersøkelser eller grundige drøftinger ([https://snl.no/face\\_validity](https://snl.no/face_validity))

annen aktiv behandling (cannabidiol), til tross for at det i studiene som nyttevektene er hentet fra ikke ble vist effekt hos pårørende for fenfluramin sammenlignet med ingen aktiv behandling (placebo).

*Legemiddelverket vurderer at den kliniske dokumentasjonen og helseøkonomiske modellen som UCB har levert er av lav kvalitet. Resultatene fra Legemiddelverkets scenarioanalyser viser en svært beskjeden og usikker mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol. Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol (Se Vedlegg 3 for kostnadssammenligning).*

# Innholdsfortegnelse

<b>METODEVURDERING AV ENKELTLEGEMIDLER FINANSIERT I SPESIALISTHELSETJENESTEN .....</b>	<b>1</b>
<b>FORORD .....</b>	<b>2</b>
<b>FORENKLET OPPSUMMERING.....</b>	<b>4</b>
<b>SAMMENDRAG .....</b>	<b>7</b>
<b>Metode.....</b>	<b>7</b>
<b>Sykdom.....</b>	<b>8</b>
<b>Helseøkonomisk analyse .....</b>	<b>8</b>
<b>Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden .....</b>	<b>10</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE .....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE OVER TABELLER.....</b>	<b>17</b>
<b>LISTE OVER FIGURER .....</b>	<b>19</b>
<b>LOGG.....</b>	<b>20</b>
<b>ORDLISTE .....</b>	<b>22</b>
<b>1 BAKGRUNN .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 Oversikt over oppdraget.....</b>	<b>23</b>
1.1.1 Intervensjon .....	23
1.1.2 Oppdragsramme.....	23
1.1.3 Endring av oppdragsrammen .....	24
<b>1.2 Dravet syndrom .....</b>	<b>24</b>
<b>1.3 Behandling av Dravet syndrom i norsk klinisk praksis.....</b>	<b>25</b>
<b>1.4 Forventet plassering av fenfluramin i behandlingsalgoritmen .....</b>	<b>25</b>
<b>2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier .....</b>	<b>27</b>
<b>2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier .....</b>	<b>27</b>

<b>2.3</b>	<b>Evidenssyntese for å etablere relativ effekt .....</b>	<b>30</b>
<b>3</b>	<b>ANALYSEMETODE OG PICO.....</b>	<b>34</b>
<b>3.1</b>	<b>Problemstilling .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2</b>	<b>Helseøkonomisk modell .....</b>	<b>34</b>
<b>3.3</b>	<b>Pasientpopulasjon .....</b>	<b>37</b>
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	37
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	40
3.3.3	Norsk klinisk praksis .....	40
3.3.4	Legemiddelverkets vurdering .....	41
<b>3.4</b>	<b>Intervensjon .....</b>	<b>43</b>
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	43
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen .....	44
3.4.3	Legemiddelverkets vurdering .....	45
<b>3.5</b>	<b>Komparator.....</b>	<b>46</b>
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	46
3.5.2	Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen .....	46
3.5.3	Legemiddelverkets vurdering .....	47
<b>3.6</b>	<b>Kliniske utfallsmål .....</b>	<b>47</b>
3.6.1	Relativ effekt .....	48
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser .....	56
3.6.3	Livskvalitet .....	58
<b>3.7</b>	<b>Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell .....</b>	<b>63</b>
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator .....	63
3.7.2	Monitorering og oppfølging .....	65
3.7.3	Øvrige kostnader .....	67
<b>4</b>	<b>ANALYSERESULTATER.....</b>	<b>68</b>
<b>4.1</b>	<b>Kostnad-per-QALY analyse .....</b>	<b>68</b>
4.1.1	Firmaets grunnanalyse .....	68
4.1.2	Legemiddelverkets analyser .....	68
<b>4.2</b>	<b>Alvorlighetsgrad og prognosetap .....</b>	<b>73</b>
<b>5</b>	<b>BUDSJETTBEREGNINGER .....</b>	<b>74</b>
<b>5.1</b>	<b>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling med fenfluramin ved Dravet syndrom i Norge...</b>	<b>74</b>
<b>5.2</b>	<b>Estimat av årlig legemiddelkostnad .....</b>	<b>74</b>
<b>5.3</b>	<b>Budsjettkonsekvenser .....</b>	<b>75</b>

<b>REFERANSER .....</b>	<b>78</b>
<b>APPENDIKS 1: LITTERATURSØK.....</b>	<b>81</b>
<b>APPENDIKS 2: EVIDENSSYNTSE .....</b>	<b>85</b>
<b>APPENDIKS 3: KOSTNADER .....</b>	<b>92</b>
<b>VEDLEGG 1: BRUKERINNSPILL .....</b>	<b>94</b>
<b>VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>	<b>96</b>
<b>VEDLEGG 3: KOSTNADSSAMMENLIGNING .....</b>	<b>98</b>



## Liste over tabeller

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder .....	23
Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	23
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	27
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier av komparator, som er relevante for metodevurderingen. ....	30
Tabell 5. Nøkkelinformasjon og perspektiv i den helseøkonomiske modellen .....	34
Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika i fenfluramin- og cannabidiolstudiene .....	39
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. Kilde:UCB. ...	40
Tabell 8 Aldersfordeling ved baseline i ulike analyser .....	41
Tabell 9. Karakteristikk ved fenfluramin.....	43
Tabell 10 Årsaker og sannsynligheter for behandlingsavslutning i modellen (Kilde UCB) .....	44
Tabell 11. Karakteristikk ved cannabidiol .....	46
Tabell 12. Resultater for det primære endepunktet fra primærstudiene Studie 1, Studie 2, GWPCARE 1 og GWPCARE 2 (kilde UCB) .....	48
Tabell 13 Prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens sammenliknet mot placebo, Bayesiansk NMA og Bucher indirekte sammenlikning .....	49
Tabell 14 Prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens sammenlikning fenfluramin mot cannabidiol, Bayesiansk NMA.....	50
Tabell 15. Gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens fra NMA sammenliknet mot placebo (tilbaketransformerte fra relative rater på logaritmisk skala til original skala) (Kilde UCB).....	51
Tabell 16. Oppsummering av inputdata for relativ effekt i modellen (Kilde UCB). .....	51
Tabell 17 Data for mortalitet i modellen (Kilde UCB). .....	55
Tabell 18 PedsQL Generic skår for mITT populasjonen fra fenfluraminstudiene – resultater for totalskår (kilde UCB).....	58
Tabell 19 Antall pårørende som besvarte EQ-5D-5L i mITT populasjonen fra fenfluraminstudiene (Kilde UCB). .....	59
Tabell 20 Regresjonslikning for pasientenes nyttevekter (Kilde UCB).....	60
Tabell 21 Regresjonslikning for pårørendes nyttevekter (Kilde UCB).....	60
Tabell 22. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP .....	63
Tabell 23 Komedisinering med andre anti-epileptika i UCBS grunnanalyse. ....	64
Tabell 24 Kostnader for ekkokardiografi lagt til grunn i UCBS grunnanalyse .....	65
Tabell 25 Bruk av helsetjenesten for rutinemessige helsesjekk (årlig frekvens) inkludert i UCBS grunnanalyse. ....	65
Tabell 26 Kostnader forbundet med rutinemessig helsesjekk inkludert i UCBS grunnanalyse. ....	66
Tabell 27 Anfallsfrekvens-kategorier i UCB sin grunnanalyse .....	66
Tabell 28. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i UCB sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	68
Tabell 29. Enkeltvis virkning på IKER av endringene Legemiddelverket gjør i UCB sin grunnanalyse, og som inngår i Legemiddelverkets grunnscenario. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	69
Tabell 30 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets grunnscenario (inkluderer antagelser). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. ....	69
Tabell 31 Scenarioanalyser på Legemiddelverket grunnscenario basert på maksimal AUP uten mva. ....	70
Tabell 32. UCBS beregning av absolutt prognosetap (APT). .....	73
Tabell 33 Årlige legemiddelkostnader per pasient (maks AUP, med mva).....	75

Tabell 34 Budsjettvirkning for sykehusene legemiddelbudsjett for et behandlings år .....	75
Tabell 35. PICO-baserte inklusjonskriterier.....	82

## Liste over figurer

Figur 1. Nettverket i innsendte analyser. CBD10: cannabidiol 10 mg/kg/døgn med klobazam; CBD 20: Cannabidiol 20 mg/kg/døgn med klobazam; FFA0_2: fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn; FFA0_4: fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn; FFA0_7, fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn .....	32
Figur 2 Skjematisk framstilling av ekstrapolering med bootstrapping. CBD, cannabidiol; .....	36
Figur 3. Balansediagram av NMA resultatene for reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens vs. placebo som relative rater (logaritmisk skala). CBD10, cannabidiol 10mg/kg/døgn; CBD20, cannabidiol 20mg/kg/døgn; FFA0_2, fenfluramin 0.2mg/kg/døgn; FFA0_4, fenfluramin 0.4mg/kg/døgn; FFA0_7, fenfluramin 0.7mg/kg/døgn (Kilde UCB). .....	50
Figur 4 Utklipp fra UCBs innsending (anfalsfrie dager) .....	53
Figur 5. PRISMA diagram for litteratursøket.....	83

## Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	18-12-2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	16-12-2019
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-01-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	24-05-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	07-03-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	17-03-2023
Rapport ferdigstilt	15-12-2023 (Vedlegg 3 lagt til 08-01-2024)
Total tid hos Legemiddelverket <sup>4</sup>	338 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	46 dager
<b>Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket<sup>5</sup></b>	<b>292 dager</b>
Herunder <sup>6</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	133 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	55 dager

<sup>4</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>5</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>6</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Anette Ramm-Pettersen	Helse Sør-Øst
Roar Fjær	Helse Midt-Norge
Silja Torvik Griffiths	Helse Vest

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

Saksutredere Legemiddelverket	
Navn	Stillingstittel
Angelika Politi	Seniorrådgiver
Hana Mikami Salyga	Rådgiver
Kirsti Hjelme	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Seniorrådgiver

## Ordliste

API	Aktiv farmasøytisk ingrediens
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CSF	Konvulsive anfallsfrekvens
DS	Dravet syndrom
GTK	Generaliserte tonisk-kloniske
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MCSF	Månedlig krampeanfalsfrekvens
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OLE	Åpen forlengelsesstudie
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RR	Relativ risiko
SSE	Spesialsykehuset for epilepsi
TEAE	Behandlingsindusert bivirkning
VNS	Vagusnervestimulering

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at fenfluramin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB.

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1 Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

fenfluramin (Fintepla)	
<b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>	Behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
<b>Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder</b>	Behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder. Metodevurdering bestilt, ID2022_068.
<b>Virkningsmekanisme</b>	Fenfluramin øker frisettingen av serotonin i hjernen, men den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent. Fenfluramin kan redusere epileptiske anfall ved å virke som en agonist på spesifikke serotoninreseptorer i hjernen, og også ved å virke på sigma-1-reseptoren.
<b>Dosering ved relevant indikasjon</b>	Mikstur som tas oralt to ganger daglig. Anbefalt vedlikeholdsdose etter opptitrering er 0,4 mg/kg/døgn (maksimalt 17 mg) med stiripentol og opptil 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg) uten stiripentol. Behandlingen er livslang.

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk MT 18-12-2020. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2 Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
<b>Bestilling</b>	ID2019_111: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fenfluramin til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år.	
<b>Analysetype</b>	Kostnad-per-QALY analyse og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
<b>Populasjon</b>	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
<b>Intervensjon</b>	Fenfluramin (Fintepla), som tilleggsbehandling til andre antiepileptika	3.4

<b>Komparator</b>	Cannabidiol (Epidyolex), som tilleggshandling til klobazam og andre antiepileptika	0
<b>Utfallsmål</b>	Konvulsiv anfallsfrekvens Konvulsive anfallsdager Mortalitet Livskvalitet for pasient og pårørende	3.6

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner fenfluramin med cannabidiol. Relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol er derfor estimert i en nettverksmetaanalyse. I analysen inngår Studie 1 og Studie 2 for fenfluramin og GWKARE 1 og GWKARE 2 for cannabidiol (klobazam subgrupper). Disse er alle randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier.

### 1.1.3 Endring av oppdragsrammen

UCB har levert en kostnad-per-QALY analyse i henhold til bestillingen fra Nye Metoder. Legemiddelverket mener det er knyttet stor usikkerhet til flere sentrale parametere og antagelser i den helseøkonomiske analysen, og at modellen er unødig komplisert og lite transparent. Legemiddelverket presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har i stedet endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der vi mener antagelsene til UCB er urimelige, og presenterer et *grunnscenario* og flere ulike andre scenarionalyser. Det betyr at Legemiddelverket i stor grad har brukt de samme antagelsene som UCB har brukt i sine analyser, uten at modellen og antagelsene er fullstendig validert. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. På grunn av denne tilnærmingen vil modellens input og antagelser ikke automatisk kunne godtas eller være overførbare til andre metodevurderinger.

## 1.2 Dravet syndrom

Dravet syndrom er en sjelden epileptisk encefalopati. Symptomene debuterer typisk i løpet av barnets første leveår (4-8 måneders alder) og er ofte trigget av feber. Før anfallenes start har barnets motoriske og kognitive utvikling vært normal. I de fleste tilfellene får barnet gjentatte anfall, inkludert episoder med status epilepticus (tilstand med vedvarende anfall), kort tid etter at anfallene debuterte. Dette følges av begynnende psykomotorisk funksjonshemming, og de fleste eldre barn og voksne med Dravet syndrom har motoriske vansker samt kognitiv og atferdsmessig funksjonsnedsettelse. Pasienter med Dravet syndrom opplever flere typer epileptiske anfall. I tillegg til konvulsive anfall forekommer også myoklonier, fokale anfall og atypiske absensanfall. Status epilepticus kan forekomme (1, 5).

Dravet syndrom er i de fleste tilfeller (70-80 %) forårsaket av en mutasjon i SCN1A-genet, et natriumkanalen (1). Oftest dreier det seg om spontane mutasjoner, men familiært betingede SCN1A-mutasjoner forekommer.

Sykelighet og dødelighet er høy ved Dravet syndrom, og SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi) er en vanlig årsak til død i ung alder (6). De fleste pasienter med Dravet syndrom vil ha forkortede leveutsikter. Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at det er særdeles sjeldent at barn dør av SUDEP, men at risikoen for dette øker ved behandlingsresistent epilepsi, hyppige generaliserte tonisk-kloniske (GTK)-anfall og nattlige anfall. Alle disse risikofaktorene er vanlige ved Dravet syndrom. Det er anslått at en forholdsvis stor andel av pasientene dør før 10-årsalder, og at 10-20 % dør før de blir voksne, oftest grunnet komorbide tilstander eller av status epilepticus (5).



Epilepsiforbundet Dravet syndrom har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med Dravet syndrom, se Vedlegg 1.

Det er anslått at omtrent 4-5 pasienter får diagnosen Dravet syndrom hvert år i Norge (5). De medisinske fagekspertene opplyser at det per i dag er registrert 71 pasienter med Dravet syndrom i Norge. De forteller også at det sannsynligvis er en underrapportering, og at det reelle antallet kan være nærmere 100 pasienter.

### 1.3 Behandling av Dravet syndrom i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke behandling mot selve sykdommen, og behandlingen retter seg i hovedsak mot epilepsien.

Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) ved Oslo universitetssykehus har i 2019 utarbeidet en kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi, etter mandat fra Helsedirektoratet (7). Retningslinjen inneholder anbefalinger om behandling av Dravet syndrom. De medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har snakket med, bekrefter at det er denne retningslinjen som brukes i norsk klinisk praksis.

Anfallene ved Dravet syndrom er ofte behandlingsresistente, og dagens behandlingsalternativer består av både farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling. Ikke-farmakologisk behandling omfatter vagusnervestimulering (VNS) og ketogen diett (7).

Ved behandling med antiepileptiske legemidler er valproat foreslått som førstevalg. Klobazam, stiripentol, topiramet eller klonazepam er foreslått som andrevalg. Levetiracetam og zonisamid kan også forsøkes (7). De medisinske fagekspertene forteller at de fleste pasientene får en grunnbehandling med valproat, klobazam og stiripentol.

Etter januar 2022 er også cannabidiol (Epidyolex), gitt sammen med klobazam, et tilgjengelig alternativ ved terapieresistent epilepsi hos pasienter med Dravet syndrom fra 2 års alder som har forsøkt minst to adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet (8).

### 1.4 Forventet plassering av fenfluramin i behandlingsalgoritmen

Fenfluramin har markedsføringstillatelse som tilleggsbehandling til andre antiepileptika ved epileptiske anfall forbundet med Dravet syndrom. Dette er tilsvarende indikasjon som cannabidiol. Cannabidiol er innført med start- og stoppkriterier, se under. De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, vurderer at tilsvarende start- og stoppkriteriene også vil være relevante for fenfluramin. Det vil i så fall bety at fenfluramin kan få samme plassering i behandlingsalgoritmen som cannabidiol, det vil si som et tredjevalg. Fenfluramin og cannabidiol har ulik bivirkningsprofil (se kapittel 3.6.2), så undersøkelser som skal gjennomføres før oppstart og i løpet av behandlingen må tilpasses fenfluramin.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 17-02-2022 for cannabidiol (8):

- Cannabidiol (Epidyolex) innføres som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.
- Behandling med cannabidiol skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med Lennox-Gastaut syndrom og Dravet syndrom.

- Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:
  1. Cannabidiol skal gis som tilleggsbehandling sammen med klobazam ved terapieresistent epilepsi til pasienter med Lennox-Gastaut syndrom eller Dravet syndrom fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.
  2. Før oppstart av behandling med cannabidiol skal anfallstype og anfallsfrekvens registreres i 4 uker. Pasienten skal ha 4 eller flere konvulsive anfall (toniske, kloniske, tonisk-kloniske og atoniske) i løpet av denne 4 ukers perioden.
  3. Før oppstart av behandling med cannabidiol skal følgende undersøkelse gjennomføres:
    - a. Klinisk undersøkelse: Somatisk og nevrologisk
    - b. Vekt og høyde (barn i vekst)
    - c. Blodprøver: Hematologi, ASAT/ALAT, gamma-GT (hos voksne), albumin, bilirubin, kreatinin, natrium, kalium, kalsium
    - d. Serumnivåer av annen behandling
    - e. Ved høy klobazam/desmetyl klobazam-konsentrasjon før start må dosereduksjon ved oppstart vurderes og må følges. Evt. ta CYP2C19-genotyping for test om poor/rapid metabolizer
    - f. EEG siste 6 måneder
    - g. EKG anbefales hos voksne (fra 18 år)
    - h. Screening av bivirkninger
  4. Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden
  5. Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.
  6. Behandlingen skal avsluttes:
    - a. dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen
    - b. ved betydelige tegn til leverpåvirkning (transaminasenivåer>3x og bilirubin>2x referanseverdier) og symptomer.

**Legemiddelverkets konklusjon om komparator**

Legemiddelverket vurderer at cannabidiol gitt sammen med klobazam er relevant komparator.

## 2 Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

UCB har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkene ble opprinnelig gjort i 2017, og oppdatert i november 2021. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Litteratursøket er nærmere beskrevet i Appendiks 1.

### 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

Studie 1 (1, 2)	
Studie ID	<a href="#">NCT02682927</a>
Design	Multisenter, randomisert (2:1), dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 Stratifisert etter alder (<6 år, ≥6 år) Varighet: 6 uker baseline (BL) + 2 uker titrering (T) + 12 uker vedlikehold (M) Datasett fra to identiske studier (studie 1501 og 1502) er kombinert
Studielokasjon	USA, Canada, Australia, Japan, Europa (Belgia, Danmark, Frankrike, Italia, Spania, Tyskland, UK)
Populasjon	Pasienter med Dravet syndrom i alderen 2 til 18 år Utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. Minst fire konvulsive anfall i løpet av en 4-ukers periode de siste 12 ukene før screening. Samtidig bruk av stiripentol ikke tillatt. Pasienter med bl.a. pulmonal arteriell hypertensjon og kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom ble ekskludert. N=119
Intervensjon	Fenfluramin 0,2* mg/kg/døgn (n=40) Fenfluramin 0,7* mg/kg/døgn (n=39) Maksimal daglig dose 26 mg Behandlingsvarighet 14 uker (2 uker titrering (T) + 12 uker vedlikehold (M)) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika (ikke stiripentol)
Komparator	Placebo (n=40) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika (ikke stiripentol)
Primært endepunkt	Endring fra baseline i gjennomsnittlig månedlig konvulsiv anfallsfrekvens (MCSF) etter 14 uker (T+M)
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter (%) med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i MCSF Varighet av lengste intervall (dager) uten konvulsive anfall Antall dager uten konvulsive anfall Andel pasienter med ≥ 25 % og ≥ 75 % reduksjon fra baseline i MCSF

	<p>Andel pasienter med komplett eller nesten komplett anfallsfrihet</p> <p>Ressursbruk, herunder sykehusinnleggelse</p> <p>Status epilepticus</p> <p>Livskvalitet hos pasienten (QOLCE og PedsQL)</p> <p>Livskvalitet hos pårørende (EQ-5D-5L)</p>
Observasjonstid	Behandlingsvarighet 14 uker, etterfulgt av 2 uker overgangsperiode (til OLE-studie) eller 2 uker nedtrapping og 6 måneder oppfølging av sikkerhet etter siste dose.
Datakutt	29.07.2020. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie av behandling med fenfluramin <u>uten</u> stiripentol.
<b>Studie 2 (1, 3)</b>	
Studie ID	<u>NCT02926898</u>
Design	<p>Multisenter, randomisert (1:1), dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3</p> <p>Stratifisert etter alder (&lt; 6 år, ≥ 6 år)</p> <p>Varighet: 6 uker baseline (BL) + 3 uker titrering (T) + 12 uker vedlikehold (M)</p>
Studielokasjon	USA, Canada, Europa (Frankrike, Nederland, Spania, Tyskland, UK)
Populasjon	<p>Pasienter med Dravet syndrom i alderen 2 til 18 år</p> <p>Utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett.</p> <p>Stabil behandling med stiripentol, valproat og klobazam i minst 4 uker før screening</p> <p>Pasienter med bl.a. pulmonal arteriell hypertensjon og kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom ble ekskludert.</p> <p>N=87</p>
Intervensjon	<p>Fenfluramin 0,4* mg/kg/døgn (n=43)</p> <p>Maksimal daglig dose 17 mg</p> <p>Behandlingsvarighet 15 uker (3 uker titrering + 12 uker vedlikehold)</p> <p>Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika, inkludert stiripentol</p>
Komparator	<p>Placebo (n=44)</p> <p>Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika, inkludert stiripentol</p>
Primært endepunkt	Endring fra baseline i gjennomsnittlig MCSF etter 15 uker (T+M)
Viktige sekundære endepunkter	<p>Andel pasienter (%) med ≥ 50 % reduksjon fra baseline i MCSF</p> <p>Varighet av lengste intervall (dager) uten konvulsive anfall</p> <p>Antall dager uten konvulsive anfall</p> <p>Andel pasienter med ≥ 25 % og ≥ 75 % reduksjon fra baseline i MCSF</p> <p>Andel pasienter med komplett eller nesten komplett anfallsfrihet</p> <p>Ressursbruk, herunder sykehusinnleggelse</p> <p>Status epilepticus</p> <p>Livskvalitet hos pasienten (QOLCE og PedsQL)</p>

	Livskvalitet hos pårørende (EQ-5D-5L)
Observasjonstid	Behandlingsvarighet 15 uker, etterfulgt av 2 uker overgangsperiode (til OLE-studie) eller 2 uker nedtrapping og 6 måneder oppfølging av sikkerhet etter siste dose.
Datakutt	05.06.2018. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie av behandling med fenfluramin <u>med</u> stiripentol.
<b>OLE-studie (1, 9)</b>	
Studie ID	<a href="#">NCT02823145</a>
Design	Åpen forlengelsesstudie (OLE studie)
Studielokasjon	USA, Canada, Australia, Japan, Europa (Belgia, Danmark, Frankrike, Italia, Nederland, Spania, Tyskland, UK)
Populasjon	Pasienter med Dravet syndrom i alderen 2 til 18 år som fullførte studie 1 eller 2 (n=343) og pasienter > 18 til ≤ 35 år som ikke ble inkludert i studie 1 og 2 (n=32). Utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. Pasienter med bl.a. pulmonal arteriell hypertensjon og kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom ble ekskludert. n=373
Intervensjon	Fenfluramin 0,2 - 0,7 mg/kg/døgn, maksimal daglig dose 26 mg Fenfluramin 0,2 - 0,4 mg/kg/døgn + stiripentol, maksimal daglig dose 17 mg Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika.  Pasienter fra studie 1 og 2 ble titrert ned til fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn første måned i OLE-studien, og kunne deretter opptitrere til optimal dose (9)
Komparator	Ingen
Primært endepunkt	Sikkerhet
Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter (%) med reduksjon fra baseline i MCSF Varighet av lengste intervall (dager) uten konvulsive anfall
Observasjonstid	3 år
Datakutt	27.01.2023. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie.

\* Fenfluramin 0,7 mg, 0,4 mg og 0,2 mg tilsvarer fenfluraminhydroklorid 0,8 mg, 0,5 mg og 0,2 mg. Det varierer i ulike kilder om doseringen er oppgitt som fenfluramin eller fenfluraminhydroklorid.

En pågående klinisk studie undersøker langtids sikkerhet av fenfluramin hos barn og voksne med epileptisk encefalopati, inkludert Dravet syndrom og Lennox-Gastaut syndrom ([NCT03936777](#)). Dette er en åpen fase 3-studie uten kontrollgruppe, som inkluderer pasienter som har deltatt i tidligere fenfluramin-studier. Respons på konvulsive anfall inngår som et sekundært endepunkt. Estimert studieslutt er juli 2025.

### Legemiddelverkets vurdering

Hovedstudiene Studie 1 og Studie 2, samt den åpne forlengelsesstudien, ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av fenfluramin ved Dravet syndrom, og er vurdert av EMA. Studie 1 og Studie 2 er randomiserte, placebokontrollerte fase 3-studier. Overførbarhet av studiedata til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

Det foreligger ikke direkte sammenliknende studier mot relevant komparator (cannabidiol). En evidenssyntese er nødvendig for å etablere relativ effekt, se Kapittel 2.3.

## 2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Evidenssyntesen i form av en nettverksmetaanalyse (NMA) er basert på litteratursøket beskrevet i Appendiks 1 med følgende PICO:

- **Pasientpopulasjon:** pasienter med konvulsive anfall forbundet med Dravet syndrom som ikke får tilstrekkelig kontroll over anfallene med tilgjengelige antiepileptiske legemidler alene.
- **Intervensjon:** fenfluramin i tillegg til annen standard behandling.
- **Komparator:** cannabidiol
- **Utfallsmål:** prosentvis endring fra baseline i konvulsiv anfallsfrekvens sammenlignet med placebo og 50 % responsrater.

Fra litteratursøket ble følgende studier med cannabidiol identifisert (Tabell 4).

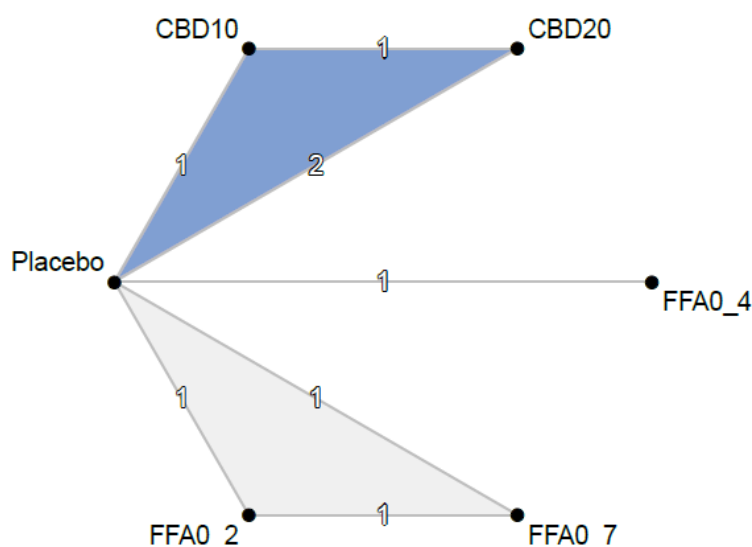
Tabell 4. Oversikt over innsendte studier av komparator, som er relevante for metodevurderingen.

GWPCARE 1 (Del B) (10)	
Studie ID	<a href="#">NCT02091375</a>
Design	Multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 Varighet: 4 uker baseline + 2 uker titrering + 12 uker vedlikehold
Studielokasjon	USA, Frankrike, Polen og UK
Populasjon	Pasienter med Dravet syndrom i alderen 2 til 18 år Utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. Minst fire konvulsive anfall i løpet av en 4-ukers baselineperiode N=120
Intervensjon	Cannabidiol 20 mg/kg/døgn Behandlingsvarighet 14 uker (2 uker titrering + 12 uker vedlikehold) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika

Komparator	Placebo Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Primært endepunkt	Prosentvis endring fra baseline i konvulsiv anfallsfrekvens
Viktige sekundære endepunkter	Endring i total anfallsfrekvens Andel pasienter (%) med $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline i konvulsiv anfallsfrekvens Antall pasienter med 100 % reduksjon fra baseline i konvulsiv anfallsfrekvens CGIC skår
Observasjonstid	Behandlingsvarighet 14 uker, etterfulgt av overgang til åpen forlengelsesstudie eller 10 dager nedtrapping.
Datakutt	26.11.2015. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse for komparator?	Ja, pivotal studie
<b>GWPCARE2 (11)</b>	
Studie ID	<a href="#">NCT02224703</a>
Design	Multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 Varighet: 4 uker baseline + 2 uker titrering + 12 uker vedlikehold
Studielokasjon	USA, Australia, Israel, Nederland, Polen, Spania
Populasjon	Pasienter med Dravet syndrom i alderen 2 til 18 år Utilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. Minst fire konvulsive anfall i løpet av en 4-ukers baselineperiode N=198
Intervensjon	Cannabidiol 10 mg/kg/døgn Cannabidiol 20 mg/kg/døgn Behandlingsvarighet 14 uker (2 uker titrering + 12 uker vedlikehold) Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Komparator	Placebo Som tillegg til standardbehandling med antiepileptika
Primært endepunkt	Prosentvis endring fra baseline i konvulsiv anfallsfrekvens
Viktige sekundære endepunkter	Endring i total anfallsfrekvens Andel pasienter (%) med $\geq 50\%$ reduksjon fra baseline i konvulsiv anfallsfrekvens

	Antall pasienter med 100 % reduksjon fra baseline i konvulsiv anfallsfrekvens CGIC skår
Observasjonstid	Behandlingsvarighet 14 uker, etterfulgt av overgang til åpen forlengelsesstudie eller 10 dager nedtrapping.
Datakutt	09.04.2018. Studien er avsluttet.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse for komparator?	Ja, pivotal studie

Nettverket består av Studie 1 (fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn og 0,7 mg/kg/døgn), Studie 2 (fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn) og cannabidiol-studiene; GPWCARE 1 (cannabidiol 20 mg/kg/døgn) og GPWCARE 2 (cannabidiol 10 mg/kg/døgn og 20 mg/kg/døgn) (Figur 1).



Figur 1. Nettverket i innsendte analyser. CBD10: cannabidiol 10 mg/kg/døgn med klobazam; CBD 20: Cannabidiol 20 mg/kg/døgn med klobazam; FFA0\_2: fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn; FFA0\_4: fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn; FFA0\_7, fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn

Det anvendes Bayesiansk statistikk og fixed-effects modeller. Alternative modeller ble undersøkt i sensitivitetsanalyser.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket etterspurte utfyllende beskrivelse av evidenssyntesen da dette manglet i opprinnelig innsendelse. Dette ble ettersendt av UCB. Legemiddelverket vurderer at relevante studier for intervensjon og komparator har blitt identifisert og inkludert i nettverksmetaanalysen. Vurdering av studiedesign, inklusjons- og eksklusjonskriterier samt baseline pasientkarakteristika mellom studiene støtter antagelsen om exchangeability og sammenliknbarhet, se oversiktstabeller i Appendiks 2. Legemiddelverket vurderer derfor at evidenssyntesens antagelser er tilstrekkelig belyst, og at nettverksmetaanalysen kan være



utgangspunkt som kilde til relativ effekt mellom fenfluramin og cannabidiol. Videre vurdering av PICO og usikkerhet i analysene belyses i kapittel 3.

## 3 Analysemetode og PICO

### 3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av fenfluramin, har UCB levert en kostnad-per-QALY analyse hvor behandling med fenfluramin (som tilleggsbehandling til andre antiepileptika) sammenlignes mot cannabidiol (som tilleggsbehandling til klobazam og andre antiepileptika) for pasienter med epileptiske anfall forbundet med Dravet syndrom. Resultatene fra analysen belyser prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av Dravet syndrom.

### 3.2 Helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen er en mikrosimuleringsmodell som modellerer pasientkarakteristika på individnivå. I modellen er de to kliniske utfallsmålene *antall konvulsive anfall per syklus* og *antall anfallsfrie dager i hver syklus* samt mortalitet inkludert. I starten av modellen tildeles hver simulert pasient en tilfeldig:

- Baseline pasientprofil bestående av følgende parametere: kjønn, alder, motorisk funksjon, tilleggsbehandling med stiripentol.
- Kliniske karakteristika bestående av følgende parametere: risiko for død, seponering av behandling, om pasienten er berørt av stopp-kriteriet (efficacy treshold) og en anfallsprofil, bestående av anfallsfrekvens og anfallsdager.

Bortsett fra anfallsprofilene for anfallsfrekvens og anfallsdager (som i modellen konverteres til anfallsfrie dager) er ingen av variablene beskrevet over knyttet sammen, men simuleres individuelt. Pasientens vekt estimeres i modellen basert på pasientens alder.

Modellen simulerer hver enkelt pasient individuelt gjennom modellens tidshorisont. Pasienter vil i løpet av modellens tidshorisont enten være:

- *På behandling*: Pasienten behandles med enten fenfluramin kombinert med andre antiepileptika, eller cannabidiol kombinert med klobazam og andre antiepileptika.
- *Ikke på behandling, men i live*: Pasienten har avsluttet behandling med fenfluramin eller cannabidiol på grunn av manglende effekt eller andre årsaker. Pasienten fortsetter behandling med andre antiepileptika.
- *Død*: Mortalitet baseres på bakgrunns mortalitet, som er knyttet til kjønn og alder, i tillegg til mortalitet relatert til plutselig, uventet epilepsirelatert død (SUDEP), status epilepticus og ulykker som er knyttet til anfallsfrekvens.

Hver pasient simuleres med effektestimatene for henholdsvis fenfluramin og cannabidiol, som deretter produserer individuelle IKER`e per enkeltpasient. Disse legges sammen for de 1 000 simulerte pasientene og gir et gjennomsnitt av IKER`ne.

Tabell 5. Nøkkelinformasjon og perspektiv i den helseøkonomiske modellen

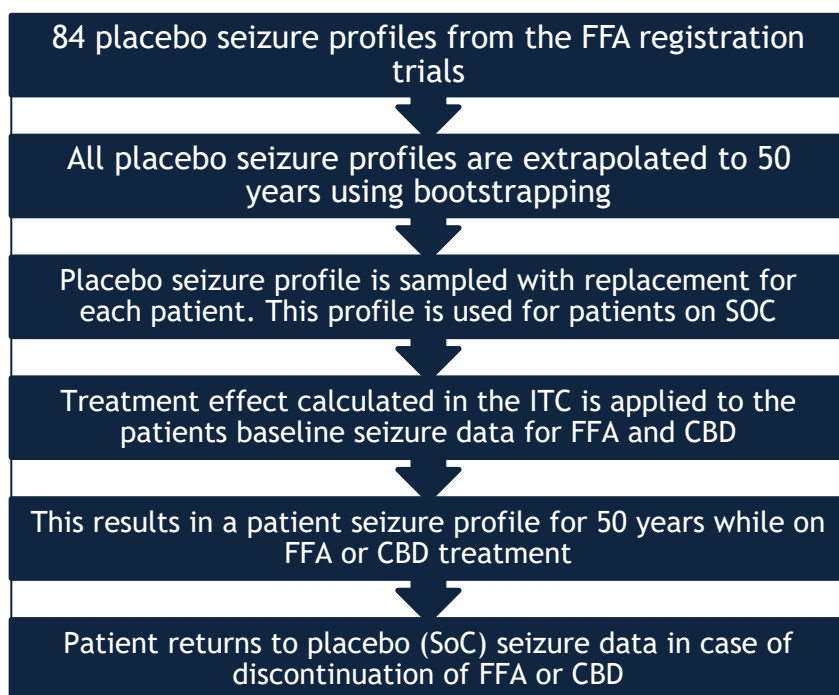
Tema	Beskrivelse
Modelltype	Mikrosimuleringsmodell
Halvsykluskorrigerings	Nei

Sykluslengde	28 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 40 årene i analysen. Fra 40 til 60 år er det benyttet årlige diskonteringsrater på 3 %.
Aldersjustering av nyttevekter	Nyttevektene estimeres gjennom en regresjonslikning der alder også er inkludert som en av variablene i likningen.
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (60 år)
Antall simuleringer	1000

Estimatene for relativ effekt er hentet fra en nettverksmetaanalyse og en regresjonsanalyse. Estimatene for «prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens mot placebo» fra nettverkemetaanalysen og «prosentvis reduksjon i dager med anfall mot placebo» fra regresjonsanalysen benyttes for å modellere den relative effekten av fenfluramin sammenlignet mot cannabidiol. Det er antatt at effekten av fenfluramin og cannabidiol er konstant og ikke reduseres over tid. Effektestimatet «prosentvis reduksjon i dager med anfall mot placebo» for fenfluramin er også benyttet for cannabidiol ettersom det ikke var data tilgjengelig fra studiene for cannabidiol for dette endepunktet (se kapittel 3.6.1).

Effekten av fenfluramin og cannabidiol er modellert ved at den estimerte behandlingseffekten av legemidlene er lagt direkte på baseline-anfallsprofiler. 84 utvalgte unike anfallsprofiler er hentet fra placeboarmene (SoC) i fenfluraminstudiene (Studie 1 og Studie 2). For tidsperioden utover studiens lengde er anfallsprofilene blitt ekstrapolert ved bootstrapping-metode. Antall anfall er antatt å være lik mellom barn og voksne i UCBs innsendte grunnanalyse (se kapittel 3.6.1).

Figuren under viser dette skjematisk.



Figur 2 Skjematisk framstilling av ekstrapolering med bootstrapping. CBD, cannabidiol; FFA, fenfluramin; ITC, indirekte sammenlikning; SoC, placebo

Helsenytte for pasientene og pårørende er inkludert basert på regresjonsmodellering av helsenyttedata fra fenfluraminstudiene (se kapittel 3.6.3).

### Legemiddelverkets vurdering

En mikrosimuleringsmodell kan være hensiktsmessig når pasientpopulasjonen som skal modelleres er heterogen, slik tilfellet er for pasienter med Dravet syndrom. Dette er også UCB sin begrunnelse for valg av modelltype. I modelleringen av relativ effekt har UCB likevel forenklet, og ikke brukt den muligheten som ligger i en mikrosimuleringsmodell. UCB har brukt punkttestimatene for relativ effekt, og ikke kredibilitetsintervallene (se kapittel 3.6). Videre inneholder modellen antagelser som gjør den unødig komplisert og lite transparent. Legemiddelverket mener at en enklere modelltype basert på observert evidens ville vært mer hensiktsmessig.

UCB beskriver at de har undersøkt tre metoder for ekstrapolering av anfallsprofilene (bootstrapping, shared frailty modell og Poisson distribusjon) som deretter ble validert opp mot hovedstudiene (Studie 1 og Studie 2) og OLE-studien. Metodene som ble undersøkt for ekstrapolering av anfallsprofiler er ikke beskrevet ut over dette i innsendt dokumentasjon. Av de tre undersøkte metodene har UCB valgt bootstrapping-metoden i sin grunnanalyse. Legemiddelverket kan ikke vurdere om bootstrapping-metoden samsvarer med kliniske data da dette ikke er vist i innsendt dokumentasjon. De andre metodene som ble testet er heller ikke mulig å vurdere, da de ikke er nærmere beskrevet i innsendelsen. Metoden som UCB har brukt kan ikke uten videre godtas i andre metodevurderinger.

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med er det vanlig at pasienter med Dravet syndrom opplever hyppigere anfall når de er yngre enn i voksen alder. Dette fremkommer også i litteraturen (12). Legemiddelverket har gått igjennom de utvalgte 84 anfallsprofilene og observerer at ingen av anfallsprofilene fanger opp den synkende trenden i anfallsfrekvens over den ekstrapolerte tidshorisonten på 50 år, altså etter hvert som pasientene blir eldre. Trolig skyldes dette at anfallsprofilene

er ekstrapolert basert på bootstrapping av data fra Studie 1 og Studie 2 som hadde en studielengde på henholdsvis 14 og 15 uker og kun inkluderte barn (se kapittel 3.3). Legemiddelverket vurderer at måten anfallsprofilene er ekstrapolert på kan føre til at mereffekten av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol overestimeres over tid etter hvert som pasientene i modellen blir voksne. Det betyr at modellen ikke reflekterer det naturlige sykdomsforløpet ved Dravet syndrom, og dette er en viktig svakhet i analysen.

Legemiddelverkets vurdering av den estimerte relative effekten presenteres i kapittel 3.6.1.

Modellering på individnivå (mikrosimulering) er også tidkrevende da modellen bruker lang tid på å oppdatere resultater ved endringer av parametere i modellen. Dette gjør det svært ressurskrevende å validere modellen.

Betydelig usikkerhet i sentrale parametere knyttet til relativ effekt, dosering og nyttevekter, og store utslag i IKER ved endring i disse parametere, gjør at Legemiddelverket vurderer at usikkerheten i modellresultatet er for høy til å beregne én hovedanalyse. Legemiddelverket har i stedet endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der vi mener antagelsene til UCB er urimelige, og presenterer et *grunnscenario* og flere ulike andre scenarioanalyser. Det betyr at Legemiddelverket i stor grad har brukt de samme antagelsene som UCB har brukt i sine analyser, uten at modellen og antagelsene er fullstendig validert. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. På grunn av denne tilnærmingen vil modellens input og antagelser ikke automatisk kunne godtas eller være overførbare til andre metodevurderinger, som anført i kapittel 1.1.3. Legemiddelverket har i følgende kapitler beskrevet og vurdert disse parametere i modellen.

#### **Legemiddelverkets konklusjon om helseøkonomisk modell**

Usikkerheten i modellresultatet er svært høy, og modellen er ikke egnet til å beregne én hovedanalyse. Legemiddelverket har i stor grad brukt de samme antagelsene som UCB har brukt i sine analyser, uten at modellen og antagelsene er fullstendig validert. På grunn av denne tilnærmingen vil modellens input og antagelser ikke automatisk kunne godtas eller være overførbare til andre metodevurderinger.

## **3.3 Pasientpopulasjon**

### **3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon**

I evidenssynthesen inngår Studie 1 og Studie 2 for fenfluramin, og studiene GWPCARE1 og GWPCARE2 for cannabidiol. Pasientkarakteristika ved baseline i disse studiene er vist i Tabell 6. Cannabidiol har markedsføringstillatelse kun som tilleggsbehandling sammen med klobazam for pasienter med Dravet syndrom, og det er derfor klobazam-subgruppene fra GWPCARE1 og GWPCARE2 som er relevante for metodevurderingen.

Både fenfluramin- og cannabidiol-studiene inkluderte pasienter med Dravet syndrom i alderen 2 til 18 år. Gjennomsnittsalder ved baseline var omtrent 9 år i alle studiene.

Et inklusjonskriterium i alle studiene var at pasientene ikke hadde tilstrekkelig sykdomskontroll ved behandling med minst ett antiepileptikum, med eller uten vagusnervestimulering og/eller ketogen diett. I Studie 1 (fenfluramin) brukte pasientene mellom ett og fem antiepileptika ved studiestart,

gjennomsnittlig 2,4 (1). De vanligst brukte samtidige antiepileptika var valproat (60 %), klobazam (60 %) og topiramet (25 %). Stiripentol var ikke tillatt i Studie 1. I Studie 2 (fenfluramin) var det et krav at alle pasientene brukte stiripentol (1). I tillegg måtte pasientene også bruke klobazam og/eller valproat. De fleste pasientene brukte mellom 3 og 4 samtidige antiepileptika i Studie 2. I de aktuelle subgruppene i cannabidiol-studiene GWPCARE1 og GWPCARE2 fikk pasientene behandling med median 3 antiepileptika samtidig, og alle fikk klobazam. Valproat og stiripentol var også av de vanligste samtidige antiepileptika i GWPCARE1 og GWPCARE2.

De mest brukte tidligere antiepileptika i Studie 1 var valproat/valproinsyre (94 %), klobazam (83 %), levetiracetam (79 %), topiramet (69 %), stiripentol (49 %), zonisamid (44 %), fenobarbital (40 %), lamotrigin (28 %), cannabidiol (27 %) og klonazepam (27 %). I Studie 2 var de mest brukte tidligere antiepileptika klobazam (94 %), valproat/valproinsyre (77 %) og topiramet 25 %. Antallet antiepileptika som studiepasientene hadde brukt tidligere er ikke rapportert i Studie 1 og Studie 2. I GWPCARE1 (klobazam subgruppe) hadde pasientene fått median 3 (spredning 0-20) og median 4 (spredning 1-14) antiepileptika tidligere i henholdsvis cannabidiol- og placebo-armen (5). I GWPCARE2 (klobazam subgruppe) hadde pasientene fått median 4 (spredning 0-12) antiepileptika tidligere (5).

Studie 1 og cannabidiol-studiene GWPCARE1 og GWPCARE2 inkluderte pasienter med minst 4 konvulsive anfall i en 4-ukers baselineperiode. Dette var ikke et inklusjonskriterium i Studie 2. Median konvulsiv anfallsfrekvens per 28 dager varierer mellom studiene og mellom behandlingsgruppene ved baseline:

- **21** og **27** for hhv. fenfluramin (0,7 mg/kg/døgn)- og placeboarmen i Studie 1;
- **14** og **11** for hhv. fenfluramin (0,4 mg/kg/døgn)- og placeboarmen i Studie 2;
- **11** og **16** for hhv. cannabidiol (20 mg/kg/døgn)- og placeboarmen i GWPCARE1 (klobazam subgruppe);
- **13**, **10** og **18** for hhv. cannabidiol (hhv. 10 og 20 mg/kg/døgn)- og placeboarmen i GWPCARE2 (klobazam subgruppe).

Tabell 6 Baseline pasientkarakteristika i fenfluramin- og cannabidiolstudiene

	Fenfluramin Studie 1 (ITT)		Fenfluramin Studie 2 (ITT)		Cannabidiol GWCARE1 (klobazam subgruppe)		Cannabidiol GWCARE2 (klobazam subgruppe)		
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/d	placebo	Fenfluramin 0,4 mg/kg/d	placebo	Cannabidiol 20 mg/kg/d	placebo	Cannabidiol 10 mg/kg/d	Cannabidiol 20 mg/kg/d	placebo
N	40	40	43	44	40	38	45	40	41
Alder, gj.snitt (SD)	8,8 (4,4)	9,2 (5,1)	8,8 (4,6)	9,4 (5,1)	9,0 (4,6)	10,3 (5,1)	9,1 (4,1)	9,6 (4,0)	9,2 (4,9)
Kjønn, menn, n (%)	21 (53 %)	21 (53 %)	23 (53 %)	27 (61 %)	22 (55%)	16 (42 %)	23 (51 %)	23 (58 %)	19 (46 %)
BMI, kg/m <sup>2</sup> gj.snitt (SD)	18,47 (3,502)	17,96 (3,793)	17,32 (2,715)	19,14 (4,890)	18,6 (4,5)	19,3 (4,3)	18,9 (5)	19,4 (5,4)	18,8 (3,4)
<b>Anfallsfrekvens</b>									
Konvulsive anfall per 28 dager, median (spredning)	20,7 (4,8-124,0)	27,3 (3,3-147,3)	14,0 (2,7-213,3)	10,7 (2,7-162,7)	10,8 (3,9-553,5)	15,9 (3,7-448,9)	13 (4-238)	10 (4-661)	18 (3-401)
<b>Antiepileptika</b>									
Tidligere, n median (spredning)	NR	NR	NR	NR	3 (0-20)	4 (1-14)	4 (0-12)	4 (1-11)	4 (0-9)
Samtidige, n gjennomsnitt (SD)	2,3 (0,9)	2,5 (0,9)	3,6 (0,8)	3,4 (0,6)	3,0 (1,0)	3,1 (0,8)	Median 3 (1-5)	Median 3 (2-4)	Median 3 (1-5)
<i>Klobazam</i>	24 (60 %)	22 (55 %)	40 (93 %)	42 (96 %)	40 (100 %)	38 (100 %)	45 (100 %)	40 (100 %)	41 (100 %)
<i>Valproat</i>	25 (63 %)	22 (55 %)	38 (88 %)	39 (89 %)	26 (65 %)	21 (55 %)	30 (67 %)	30 (75 %)	29 (71 %)
<i>Stiripentol</i>	-	-	43 (100 %)	44 (100 %)	23 (58 %)	14 (37 %)	17 (38 %)	18 (45 %)	17 (41 %)
<i>Levetiracetam</i>	4 (10 %)	11 (28 %)	6 (14 %)	5 (11 %)	6 (15 %)	9 (24 %)	11 (24 %)	9 (23 %)	8 (20 %)
<i>Topiramet</i>	11 (28 %)	9 (23 %)	14 (33 %)	7 (16 %)	8 (29 %)	7 (18 %)	8 (18 %)	10 (25 %)	11 (27 %)

### 3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika som legges til grunn i den helseøkonomiske modellen og benyttes til å simulere enkeltpasienter, samt relevante antagelser, er presentert i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. Kilde:UCB.

Variabel	Innputvariabel	Kilde
Aldersfordeling ved modellens start	2-5 år: 7 % 6-11 år: 26 % 12-17 år: 12 % 18-34 år: 55 %	Innspill fra en norsk kliniker som UCB har konsultert
Gjennomsnittsalder	18,5 år	Innspill fra en norsk kliniker som UCB har konsultert
Andel kvinner	43 %	Heger et al., 2020 (13)
Kroppsvekt 2 år	12,95 kg	Nettdoktor (14)
Årlig økning i kroppsvekt fra 2 til 18 år	3,4909 kg	Nettdoktor (14)
Årlig økning i kroppsvekt etter 13 år	3,84 kg	Innspill fra en norsk kliniker som UCB har konsultert (ekstra 10 %).
Maksimum kroppsvekt	88 kg	Innspill fra en norsk kliniker som UCB har konsultert
Andel pasienter med nedsatt motorisk funksjon	Ingen: 43,2 % Ataksi: 52,9 % Alvorlig: 3,88 %	Studie 1 og 2
Stiripentol bruk	47,17 %	Heger et al., 2020 (13)

UCB har antatt at kroppsvekt for pasienter med Dravet syndrom vil følge kroppsvekt til den generelle befolkningen opp til alder 12 år. Fra og med 13 år er det lagt til grunn en antagelse om at Dravet pasienter, på grunn av inaktivitet, har 10 % høyere kroppsvekt per år enn den generelle befolkningen til en maksimal kroppsvekt på 88 kg.

### 3.3.3 Norsk klinisk praksis

En norsk studie av Heger et al fra 2020 har trolig identifisert majoriteten av norske pasienter med Dravet syndrom (n=53) (13). Median alder i den norske populasjonen var 15 år, med en spredning i alder fra 2 til 50 år. Gjennomsnittsalder var 16 år, og 29 (55 %) av pasientene var under 18 år. Det var en viss overvekt av menn (57 %) og de fleste (77 %) opplevde sitt første anfall i løpet av første leveår. Av pasientene hadde



38 % daglige anfall (1-5 anfall daglig), 28 % ukentlige anfall og 9 % månedlige anfall. Fire prosent var anfallsfrie. De fleste pasientene brukte mange ulike anfallslegemidler, i mange ulike kombinasjoner. Median antall tidligere brukte legemidler mot anfall var 4, med en spredning fra 2 til 9 legemidler. Valproat (62 %), klobazam (49 %) og stiripentol (47 %) var legemidlene som hyppigst var i bruk på undersøkelsestidspunktet. Av ikke-farmakologisk behandling hadde om lag halvparten av pasientene prøvd ketogen diett eller vagusnervestimulering.

### 3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

Baseline pasientkarakteristika med hensyn på alder, kjønn og kroppsmasseindeks i pasientpopulasjonene per behandlingsarm i Studie 1 og 2 (fenfluramin) og GWPCARE1 og GWPCARE2 (cannabidiol + klobazam) er sammenliknbare.

De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, mener at pasientkarakteristika i Studie 1 og Studie 2 i hovedsak er representative for aktuell norsk pasientpopulasjon. Fagekspertene påpeker imidlertid at norske pasienter kan være noe eldre enn studiepasientene. De kliniske studiene inkluderte pasienter i alderen 2 til 18 år. I indikasjonen til fenfluramin er det imidlertid ikke satt en øvre aldersgrense, og de medisinske fagekspertene antar at også pasienter over 18 år vil bli behandlet med fenfluramin. I norsk klinisk praksis forventes det derfor en høyere gjennomsnittsalder enn i studiene (9 år). I fenfluramin-studiene var det kun 7 pasienter (3,4 %) som var 18-19 år, og i preparatomtalen er det påpekt at det er innhentet begrensede effekt- og sikkerhetsdata fra den voksne populasjonen med Dravet syndrom (15). UCB har i sin grunnanalyse antatt at 55 % av pasientene er over 18 år ved modellstart. De medisinske fagekspertene påpeker at anfallshyppigheten til pasienter med Dravet syndrom gjerne avtar en del i voksen alder. Legemiddelverket mener derfor det er usikkert om den effektstørrelsen som er målt hos barn er direkte overførbar til en voksen populasjon. Fagekspertene antar at effekten av fenfluramin hos barn og voksne vil være lik. Dette er erfaringen med andre antiepileptika. I eget grunnscenario har Legemiddelverket brukt aldersfordelingen fra studiene som effektdata er hentet fra (ivaretar intern validitet), og gjort scenarioanalyser der 45 % av populasjonen er over 18 år (ekstern validitet)(13). I Studie 1 og 2 var 27 % av pasientene < 6 år og 73 % av pasientene ≥ 6 år, og denne fordelingen er brukt i Legemiddelverkets grunnscenario. I scenarioanalysen som belyser norsk klinisk praksis har Legemiddelverket antatt en aldersfordeling basert på opplysninger om alder i studien til Heger et al (13). I denne studien var median alder 15 år (spredning 2-50 år), 29 av 53 pasienter (55 %) var under 18 år, og 20 av 53 pasienter (38 %) var under 13 år.

Tabell 8 Aldersfordeling ved baseline i ulike analyser

	UCB grunnanalyse	SLV grunnscenario	SLV scenarioanalyse
2-5 år	7 %	27 %	20 %
6-11 år	26 %	40 %	18 %
12-17 år	12 %	30 %	17 %
18-34 år	55 %	3 %	45 %

De medisinske fagekspertene påpeker at norske pasienter som er aktuelle for behandling med fenfluramin har prøvd mange ulike antiepileptika tidligere. Alle pasientene i Studie 1 og Studie 2 hadde fått minst ett antiepileptikum tidligere, men det er ikke rapportert hvor mange. Cannabidiol-studiene GWPCARE1 og 2 hadde tilsvarende inklusjonskriterier som fenfluramin-studiene, og antallet tidligere brukte antiepileptika i disse studiene ser ut til å være omtrent på nivå med det som er rapportert for norske pasienter med Dravet syndrom i studien til Heger et al. (13). Pasientene i denne studien hadde i snitt prøvd 5 (spredning 2-9) ulike antiepileptika.

Samtidig bruk av andre antiepileptika varierer noe mellom studiene. Klobazam ble brukt av alle pasientene i de aktuelle subgruppene i cannabidiol-studiene GWPCARE1 og GWPCARE2, og det gjorde også nesten alle pasientene i fenfluramin-studien Studie 2, mens andelen klobazam-brukere var i underkant av 60 % i Studie 1. Klobazam potenserer effekten av cannabidiol, mens dette ikke er vist for kombinasjonen fenfluramin og klobazam. Det er også noe variasjon i bruken av valproat mellom studiene (se Tabell 6). De medisinske fagekspertene forteller at det har vært diskutert om samtidig bruk av valproat kan forklare noe av cannabidiol-effekten.

Stiripentol var ikke tillatt i Studie 1, mens alle pasientene i Studie 2 fikk samtidig behandling med stiripentol. Andelen i GWPCARE1 og GWPCARE2 var mellom 40 % og 50 %. Dosering av fenfluramin, og dermed legemiddelkostnaden, er avhengig av om fenfluramin brukes med eller uten stiripentol, se kapittel 3.4. I modellen har UCB lagt til grunn at 47 % av pasientene bruker fenfluramin med stiripentol, basert på andel stiripentol-brukere hos norske pasienter med Dravet syndrom i studien til Heger et al (13). De medisinske fagekspertene viser i tillegg til en studie fra 2015 som kartla bruken av antiepileptika hos en europeisk populasjon med Dravet syndrom (n=274), og som fant lignende resultater (16). I denne studien var det 42 % av populasjonen som sto på behandling med stiripentol. Legemiddelverket er enig i UCBs anslag for andel stiripentol-brukere.

Anfallsfrekvens per 28 dager ved studiestart varierer mellom de ulike studiene og mellom behandlingsgruppene. Spredningen i anfallsfrekvens blant pasientene i de aktuelle behandlingsgruppene er også stor, fra 2-3 konvulsive anfall per 28 dager hos noen av studiepasientene til flere hundre konvulsive anfall i samme periode hos andre pasienter. Denne heterogeniteten blant pasienter med Dravet syndrom er kjent fra klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene. Studiepasientene var i alderen 2 til 18 år, og fagekspertene påpeker at anfallshyppigheten til pasienter med Dravet syndrom gjerne avtar en del i voksen alder. Siden også voksne pasienter vil være aktuelle for behandling med fenfluramin i norsk klinisk praksis, kan det derfor antas at studiepasientene som alle var < 18 år har en høyere sykdomsbyrde i form av flere anfall sammenlignet med den norske pasientpopulasjonen.

Det er uklart i hvilken grad noe ulik bruk av samtidige antiepileptika og variasjon i anfallsfrekvens ved baseline mellom fenfluramin- og cannabidiolstudiene kan påvirke estimatet for relativ effekt. Ulik bruk av samtidige antiepileptika kan virke inn på anfallsfrekvens og igjen relativ effekt. Det er forskjeller mellom studiene i baseline anfallsfrekvens, men det er ingen tydelig systematisk forskjell som kan være i favør av enten intervensjonen eller komparator. Samtidig er det også stor variasjon i anfallsfrekvens innad i studiene og behandlingsarmene, noe som gjenspeiler sykdommens natur. Alle disse forholdene kan sannsynligvis virke inn på effekten målt i studien og den relative effekten estimert gjennom nettverksmetaanalysen. Det er imidlertid vanskelig å vurdere i hvilken retning de relative effektestimaterne kan være påvirket.

### Legemiddelverkets konklusjon om pasientpopulasjon

Gitt sykdommens natur med svært stor variasjon i sykdomsbyrde mellom pasientene i klinisk praksis, vurderer Legemiddelverket at studiepopulasjonene er representative for norsk klinisk praksis og sammenliknbare nok som kilde til å estimere relativ effekt mellom fenfluramin og cannabidiol. I eget grunnscenarior har Legemiddelverket endret aldersfordelingen i modellen til fordelingen fra studiene som effektdata er hentet fra (ivaretar intern validitet), og har gjort scenarioranalyser der 45 % av populasjonen er over 18 år (ekstern validitet).

## 3.4 Intervensjon

### 3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 9. Karakteristikk ved fenfluramin

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	<p><b>Studie 1, uten</b> stiripentol: 0,7 mg/kg/døgn (maks 26 mg)</p> <p><b>Studie 2, med</b> stiripentol: 0,4 mg/kg/døgn (maks 17 mg)</p> <p><b>OLE-studie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>uten</b> stiripentol: 0,2-0,7 mg/kg/døgn (maks 26 mg) Gjennomsnitt: 0,44 mg/kg/døgn</li> <li>– <b>med</b> stiripentol: 0,2-0,4 mg/kg/døgn (maks 17 mg) Gjennomsnitt: 0,32 mg/kg/døgn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>uten</b> stiripentol: 0,44 mg/kg/døgn</li> <li>– <b>med</b> stiripentol: 0,32 mg/kg/døgn</li> </ul>	<p>Det antas at fenfluramin vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering etter opptitrering er:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>uten</b> stiripentol: 0,7 mg/kg/døgn (maks 26 mg)</li> <li>– <b>med</b> stiripentol: 0,4 mg/kg/døgn (maks 17 mg)</li> </ul>
Behandlingsvarighet	<p>Studie 1: 14 uker</p> <p>Studie 2: 15 uker</p> <p>OLE-studie: 3 år</p>	<p>Livslang behandling.</p> <p>Stoppkriterie: Seponering dersom ikke <math>\geq 30\%</math> reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling</p>	<p>Livslang behandling med seponering etter lignende stoppkriterie som for cannabidiol:</p> <p>Seponering dersom ikke <math>\geq 30\%</math> reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling.</p>

### 3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Doseringen av fenfluramin i den helseøkonomiske analysen er basert på gjennomsnittlig dosering observert i OLE-studien (17), en real-world evidence studie i Tyskland (18) og resultater fra The European Early Access Program (19).

Behandlingen med fenfluramin er antatt å være livslang. UCB har imidlertid lagt til grunn samme stoppregel som gjelder for behandling med cannabidiol, det vil si at behandlingen seponeres dersom pasienten ikke oppnår minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling (se kapittel 1.4). Denne andelen har UCB beregnet ved interpolering av 25 % og 50 % responderrater fra Studie 1 og Studie 2.

I analysen er det også inkludert seponering av behandling på grunn av andre årsaker som bivirkninger, beslutning fra pasienten etc. For de fire første syklusene i modellen er seponeringsrater hentet fra fenfluramin-armene i Studie 1 og Studie 2, og fra syklus fem og videre er seponeringsraten hentet fra OLE-studien. Det er brukt samme seponeringsrater for intervensjon og komparator. Tabellen under viser årsaker og sannsynligheter for behandlingsavslutning per modellsyklus.

Tabell 10 Årsaker og sannsynligheter for behandlingsavslutning i modellen (Kilde UCB)

Reason for discontinuation	Treatment	Trial period	Probability per model cycle	Source
Lack of efficacy	FFA + SoC and CBD + SoC	Titration	0%	Nabbout (3) og Lagae (2)
		Maintenance	1.8%	Nabbout (3) og Lagae (2)
Stopping rule	FFA + SoC	At 6 months	30%	Assumption per NoMA Epidyolex submission (5)
	CBD + SoC		30%	
Other	FFA + SoC and CBD + SoC	Titration	1.7%	Nabbout (3) og Lagae (2)
		Maintenance	4.9%	Nabbout (3) og Lagae (2)
Ongoing	FFA + SoC	Post-maintenance	1.2356%	Study 1503 Interim CSR; 21 December 2018 [CONFIDENTIAL]
Ongoing	CBD + SoC	Post-maintenance	1.2356%	Study 1503 Interim CSR; 21 December 2018 [CONFIDENTIAL] og Wijnen (20)

### 3.4.3 Legemiddelverkets vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene antar Legemiddelverket at fenfluramin vil bli benyttet i tråd med godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis. Dosering vil variere basert på pasientens individuelle kliniske respons og tolerabilitet, og vil ikke overstige maksimal anbefalte dose. På grunn av en heterogen pasientpopulasjon der anfall varierer mye fra pasient til pasient og at det ikke er noen klinisk erfaring med legemiddelet, er det vanskelig å anslå på hvilket nivå den gjennomsnittlige vedlikeholdsdosen i norsk klinisk praksis vil være.

Fenfluramin-doseringene UCB har brukt i beregningen av legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen er lavere enn doseringene i de studiene som estimatene for den relative effekten i nettverksmetaanalysen er beregnet fra. Doseringen av fenfluramin *uten* stiripentol er henholdsvis 0,44 mg/kg/døgn i den helseøkonomiske analysen vs. 0,7 mg/kg/døgn i Studie 1. Tilsvarende for behandling *med* stiripentol er dosen fenfluramin henholdsvis 0,32 mg/kg/døgn i den helseøkonomiske analysen vs. 0,4 mg/kg/døgn i Studie 2. Legemiddelverket mener at dette er problematisk siden det kan bety at legemiddelkostnaden for fenfluramin er underestimert i analysen, eller at effekten av fenfluramin er overestimert. Dose-respons er ikke undersøkt for fenfluramin (1). Legemiddelverket vurderer at intern validitet mellom dosering i de kliniske studiene og den helseøkonomiske analysen er viktig for at den nytten av fenfluramin som legges til grunn i analysen også blir reflektert i reelle kostnader. I eget grunnscenario har Legemiddelverket derfor endret doseringen av fenfluramin til samme dosering som var i de kliniske studiene som ligger til grunn for de relative effektestimaterne (se kapittel 4.1.2).

De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konsultert, mener at stoppkriteriet som i dag gjelder for cannabidiol også vil være relevant for fenfluramin, det vil si at behandlingen avsluttes dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling. De medisinske fagekspertene påpeker imidlertid at anfall er vanskelig å telle. Disse pasientene har mye anfall og flere typer anfall, og definisjonen av 30 % reduksjon i konvulsive anfall er derfor vanskelig og kan diskuteres. Kriteriene kan oppleves litt strenge og treffer ikke alltid som et mål på klinisk nytte hos den enkelte pasient. Anfallsfrekvensmåling gjøres av pårørende, og underrapportering kan være et problem.

UCB har ikke forklart hvordan de har beregnet andel pasienter som seponerer fenfluramin på grunn av stoppkriteriet ved interpolering av 25 % og 50 % responderrater fra studiene. Trolig antas det en lineær sammenheng mellom responderrate og seponering. UCB har heller ikke forklart sammenhengen mellom 25 % og 50 % responderrater og den andelen pasienter som seponerer. Legemiddelverket vurderer at dette ikke nødvendigvis er klinisk plausibelt og andelen pasienter som er estimert å seponere på det gjeldende stoppkriteriet kan være både høyere og lavere enn det UCB antar og svært usikkert. På bakgrunn av det som er anført i kapittel 1.1.3, har Legemiddelverket ikke validert metodologien og dataene UCB har brukt for å modellere avslutning av behandling på grunn av manglende effekt. Metoden kan derfor ikke sees på som akseptert og ikke automatisk godtas i andre metodevurderinger.

#### Legemiddelverkets konklusjon om intervensjon

Legemiddelverket har endret doseringen av fenfluramin i modellen til doseringen i de kliniske studiene som ligger til grunn for relativ effekt. Videre beholder Legemiddelverket stoppkriteriet om minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling. Metoden for å beregne andel pasienter som seponerer på grunn av stoppkriteriet er ikke validert og kan ikke automatisk godtas i andre metodevurderinger.

## 3.5 Komparator

**Tillegg 14-12-2023:** Legemiddelverket har gjentatte ganger bedt UCB om å klargjøre hvilken dosering av cannabidiol som ligger til grunn for estimering av relativ effekt av fenfluramin versus cannabidiol. Den 14-12-2023 svarer UCB at 12 mg/kg/døgn cannabidiol ligger til grunn for relativ effekt, mens 15 mg/kg/døgn cannabidiol ligger til grunn for beregning av kostnader i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener at dette er problematisk siden det kan bety at legemiddelkostnaden for cannabidiol er overestimert i analysen, eller at effekten av cannabidiol er underestimert. IKER øker til **25 millioner NOK/QALY** i et grunnscenario der doseringen av cannabidiol er endret til doseringen som ligger til grunn for relativ effekt (12 mg/kg/døgn). Dette vil også påvirke resultatene av scenarionalysene, se kapittel 4.1.2. Av hensyn til tidsbruk har Legemiddelverket ikke oppdatert dette kapittelet med disse opplysningene siden estimert nytte og metodevurderingens konklusjon ikke endres av dette. Det betyr at noen av vurderingene i dette kapittelet ikke lenger er gjeldende.

### 3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11. Karakteristikk ved cannabidiol

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	GWPCARE 1 (Del B): 20 mg/kg/døgn  GWPCARE 2: 10 mg/kg/døgn og 20 mg/kg/døgn	15 mg/kg/døgn	Anbefalt vedlikeholdsdosering ifølge preparatomtalen er 10 mg/kg/døgn. På bakgrunn av individuell klinisk respons og tolerabilitet kan dosen økes opptil en anbefalt maksimaldose på 20 mg/kg/døgn.
Behandlingsvarighet	GWPCARE 1 (Del B): 14 uker  GWPCARE 2: 14 uker	Livslang behandling.  Stoppkriterie: Seponering dersom ikke $\geq 30\%$ reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling	Livslang behandling.  Stoppkriterie fastsatt ved innføring av cannabidiol: Seponering dersom ikke $\geq 30\%$ reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling.

### 3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

I sin grunnanalyse bruker UCB en gjennomsnittlig daglig dose for cannabidiol på 15 mg/kg/døgn, basert på klinikerinnspill og data fra ulike studier; en retrospektiv studie med fem pasienter med Dravet syndrom fra et sykehus i UK (21), en retrospektiv fransk studie med 48 pediatriske pasienter med Dravet syndrom

(22) og interimanalyse av resultater til den åpne forlengelsesstudien GWPCARE5 (NCT02224573), som inkluderte 315 pasienter fra GWPCARE1 eller GWPCARE2 (23).

Det gjeldende stoppkriteriet for cannabidiol, avslutning av behandling dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling, er også lagt til grunn i den helseøkonomiske analysen. Andelen pasienter som avslutter etter 6 måneder ved mindre enn 30 % reduksjon i konvulsive anfall har UCB modellert ved interpolering av 25 % og 50 % responderrater fra de kliniske studiene (24).

Seponering av behandling på grunn av andre årsaker enn manglende effekt av cannabidiol, som bivirkninger, beslutning av pasient etc., er antatt å forekomme med samme seponeringsrate som for fenfluramin, se Tabell 10.

### 3.5.3 Legemiddelverkets vurdering

Fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert oppgir at anbefalt dosering av cannabidiol i preparatomtalen følges i norsk klinisk praksis og at det sjeldent brukes høyere doser enn 10 mg/kg/døgn grunnet behandlingsrelaterte bivirkninger. Doseringen av cannabidiol som ligger til grunn for analysen (15 mg/kg/døgn) er derfor trolig høyere enn det som brukes klinisk praksis. Høyere gjennomsnittsdosering kan overestimere kostnadene ved behandling med cannabidiol.

Effekten av cannabidiol på prosentvis reduksjon i konvulsive anfall vs. placebo, som er inkludert i modellen, er et gjennomsnitt basert på resultater fra dosering med 10 og 20 mg/kg/døgn, se kapittel 3.6.1. Legemiddelverket vurderer, som for fenfluramin, at det er viktig å beholde den interne validiteten, og at en dosering som også er et gjennomsnitt av 10 og 20, dvs. 15 mg/kg/døgn er rimelig i mangel av bedre evidens.

I en scenarioanalyse belyser Legemiddelverket hvordan IKER endres dersom kostnaden for cannabidiol beregnes med dosering 10 mg/kg/døgn.

Når det gjelder beregningen av andel pasienter som seponerer på grunn av manglende effekt (stoppkriteriet) henviser UCB til et vedlegg fra en rapport fra tyske G-BA for kliniske data (24). Metoden med interpolering basert på 25 % og 50 % responderrater er ikke beskrevet i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket viser til vurderingen beskrevet for fenfluramin, se kapittel 3.4.3.

#### Legemiddelverkets konklusjon om komparator

Legemiddelverket beholder UCB sin antagelse om dosering av cannabidiol (15 mg/kg/døgn), men da denne doseringen trolig er høyere enn i klinisk praksis belyses også lavere dosering (10 mg/kg/døgn) i en scenarioanalyse. Stoppkriteriet beholdes også.

## 3.6 Kliniske utfallsmål

I den helseøkonomiske modellen inngår kliniske data fra en evidenssyntese der den relative effekten av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol er estimert gjennom en nettverksmetaanalyse (NMA). En overordnet beskrivelse av UCBS innsendte NMA er presentert i kapittel 2.3. I Appendiks 2 vises noe utfyllende informasjon.

De studiene som er inkludert i analysen er fenfluramin-studiene Studie 1 og Studie 2 og klobazam-subgruppen fra cannabidiol-studiene GWPCARE 1 og GWPCARE 2. Det primære utfallsmålet i disse

studiene var gjennomsnittlig månedlig reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens fra baseline til studiens slutt (titreringsfasen (T) + vedlikeholdsfasen/maintenance (M)) for hver behandlingsarm.

I de følgende avsnitt beskrives resultater fra primærstudiene og den relative effekten estimert gjennom NMA for de endepunktene som er anvendt i den helseøkonomiske modellen. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og den helseøkonomiske analysen er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

Den helseøkonomiske modellen inkluderer de kliniske utfallene *reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens fra baseline, status epilepticus, anfallsfrie dager og mortalitet*.

### 3.6.1 Relativ effekt

#### 3.6.1.1 Reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens fra baseline

##### Innsendt klinisk dokumentasjon

Reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens ble registrert av pårørende til pasientene på daglig basis. Tabellen viser resultatene for det primære endepunktet reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens fra baseline per 28 dager fra Studie 1, Studie 2, GWPCARE 1 og GWPCARE 2. Effektdata for fenfluramin er hentet fra Lagae et al 2020 (2) og Nabbout et al 2019 (3), og for cannabidiol er resultatene hentet fra preparatomtalen til Epidyolex (4).

Tabell 12. Resultater for det primære endepunktet fra primærstudiene Studie 1, Studie 2, GWPCARE 1 og GWPCARE 2 (kilde UCB)

Studie	Behandling	N	%endring i konvulsiv anfallsfrekvens fra baseline per 28 dager		
			Median (spredning)	Parametrisk analyse (95 % KI)	Logtransformerte verdier (SE) til NMA
Studie 1	Placebo	40	-19.2 (-76.1 - 51.8)	Reference	0.000 (0.118)
	Fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn	39	-42.3 (-100.0 - 197.6)	-32.4 (-51.3, -6.2) <sup>a</sup>	-0.392 (0.118)
	Fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn	40	-74.9 (-100.0 - 196.4)	-62.3 (-72.8, -47.7) <sup>a</sup>	-0.972 (0.121)
Studie 2	Placebo	44	-1.1 (-82.8 - 435.1)	Reference	0.000 (0.122)
	Fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn	43	-63.1 (-100.0 - 115.0)	-54.0 (-67.2, -35.6) <sup>a</sup>	-0.777 (0.122)
GWPCARE 1	Placebo + klobazam	38	-18.9	Reference	0.000 (0.133)
	Cannabidiol 20 mg/kg/døgn + klobazam	40	-53.6	-42.8 (-60.4, -17.4) <sup>b</sup>	-0.559 (0.133)
GWPCARE 2	Placebo + klobazam	41	-37.6	Reference	0.000 (0.115)
	Cannabidiol 10 mg/kg/døgn + klobazam	45	-60.9	-37.4 (-54.5, -13.9) <sup>b</sup>	-0.468 (0.115)



	Cannabidiol 20 mg/kg/døgn + klobazam	40	-56.8	-30.8 (-50.4, -3.6) <sup>b</sup>	-0.368 (0.016)
--	---	----	-------	----------------------------------	----------------

<sup>a</sup> ANCOVA model with treatment group and age group (<6 years, ≥6 years) as factors, baseline CSF as a covariate and % change from baseline CSF during treatment period as response.

<sup>b</sup> For studien GWPCARE 1 er samlede data presentert som estimert median differanse og p-verdi fra en Wilcoxon-ranksummeringstest (ikke-parametrisk analyse). Data for studien GWPCARE 2 og undergruppen med klobazam er estimert ut ifra en negativ binomial regresjonsanalyse (4).

I både Studie 1 og Studie 2 var det stor spredning i median prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens. Studie 1 møtte det primære endepunktet, og det var en statistisk signifikant større reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens for fenfluramin vs. placebo, henholdsvis 32,4 % nedgang og 62,3 % nedgang for fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn og 0,7 mg/kg/døgn ( $p < 0,0001$ ) basert på parametrisk analyse (ANCOVA). Studie 2 møtte også sitt primære endepunkt og det var en statistisk signifikant større reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens for fenfluramin vs. placebo, henholdsvis 54,0 % nedgang for fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn ( $p < 0,0001$ ) basert på parametrisk analyse (ANCOVA). Median prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens var oppgitt uten spredningsmål i cannabidiol-studiene. I GWPCARE 1 var det en statistisk signifikant større reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens for cannabidiol 20 mg/kg/døgn vs. placebo ( $p=0,0032$ ). I GWPCARE 2 var det statistisk signifikant større reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens for cannabidiol 20 mg/kg/døgn ( $p = 0,0297$ ) og cannabidiol 10 mg/kg/døgn ( $p=0,0042$ ).

I opprinnelig innsendt dokumentasjon var det sparsomt med informasjon om analysene, og UCB ettersendte på forespørsel et ikke fagfellevurdert manuskript (25). Legemiddelverket benytter informasjon fra dette i tabellene under. Data for prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens ble logtransformert før input i NMA, som vist i tabellen over, og den gjennomsnittlige forskjellen estimert fra NMA ble tilbakeregnet til original skala. UCB valgte Bayesiansk fiksert effektanalyse, med Bucher parvis indirekte sammenlikninger basert på publiserte data for å vurdere konsistens. PRISMA-NMA ble fulgt. Tabellen under viser resultater fra Bayesiansk og Bucher analyse for sammenlikning av fenfluramin og cannabidiol vs. placebo for prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens.

Tabell 13 Prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens sammenliknet mot placebo, Bayesiansk NMA og Bucher indirekte sammenlikning (25)

	Cannabidiol 10 mg/kg/døgn	Cannabidiol 20 mg/kg/døgn	Fenfluramin 0.2 mg/kg/døgn	Fenfluramin 0.4 mg/kg/døgn	Fenfluramin 0.7 mg/kg/døgn
Bayesiansk Mean difference % vs placebo (95%CrI)	39.8 (18.6, 55.5)	36.5 (18.7, 50.3)	- <sup>a</sup>	54.1 (35.7, 67.4)	62.3 (47.8, 72.7)
Bucher Mean difference % vs. placebo (95%CI)	37.4 (13.9, 54.5)	30.8 (3.6, 50.4) <sup>b</sup> 42.8 (17.4, 60.4) <sup>c</sup>	- <sup>a</sup>	54.0 (35.6, 67.2)	62.3 (47.7, 72.8)

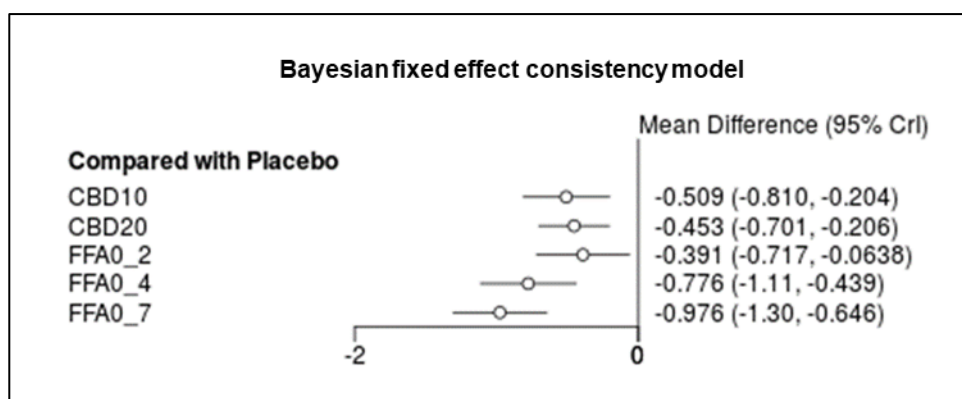
<sup>a</sup> Analyser av doseringen 0.2 mg/kg/døgn ble ikke oppgitt i <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.07.01.22277155v1>;

<sup>b</sup> GWPCARE 2; <sup>c</sup> GWPCARE 1

I det ettersendte manuskriptet, der resultatene fra NMA er beskrevet, inngår ingen beregninger for den laveste undersøkte dosen av fenfluramin, 0,2 mg/kg/døgn. I opprinnelig innsendt dokumentasjon ble

prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens for denne doseringen av fenfluramin vs. placebo oppgitt til å være -31.63 % (-51.32 til -6.34).

Figur 3 viser balansediagram av NMA resultatene for reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens vs. placebo som relative rater (logaritmisk skala) og skal tilsvare tallene presentert i Tabell 13.



Figur 3. Balansediagram av NMA resultatene for reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens vs. placebo som relative rater (logaritmisk skala). CBD10, cannabidiol 10mg/kg/døgn; CBD20, cannabidiol 20mg/kg/døgn; FFA0\_2, fenfluramin 0.2mg/kg/døgn; FFA0\_4, fenfluramin 0.4mg/kg/døgn; FFA0\_7, fenfluramin 0.7mg/kg/døgn (Kilde UCB).

Resultatene viser at fenfluramin og cannabidiol i alle undersøkte doseringer er statistisk signifikant bedre enn placebo og at fenfluramin i de to høyeste doseringene viser størst forbedring fra baseline. Kredibilitetsintervallene (CrI) til alle sammenlikningene mellom de ulike dosene cannabidiol og fenfluramin overlapper hverandre.

I opprinnelig innsendt dokumentasjon var ikke estimatene for sammenlikningen av fenfluramin med cannabidiol inkludert. Denne ble ettersendt på forespørsel i form av det ikke fagfellevurderte manuskriptet (25). Tabellen under viser resultater for sammenlikning av fenfluramin mot cannabidiol.

Tabell 14 Prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens sammenlikning fenfluramin mot cannabidiol, Bayesiansk NMA (25)

	Fenfluramin 0.2 mg/kg/døgn <sup>a</sup>	Fenfluramin 0.4 mg/kg/døgn	Fenfluramin 0.7 mg/kg/døgn
Mean difference % vs cannabidiol 10 mg/kg/døgn (95% CrI <sup>b</sup> )	-	23.5 (-20.2, 51.3)	37.2 (2.0, 59.7)
Mean difference % vs. cannabidiol 20 mg/kg/døgn (95% CrI <sup>b</sup> )	-	27.4 (-9.4, 52.8)	40.5 (10.4, 60.5)

<sup>a</sup> Analyser av doseringen 0.2 mg/kg/døgn ble ikke oppgitt. <sup>b</sup> CrI: kredibilitetsintervall

Resultatene viser at for sammenlikningen mellom fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn og cannabidiol (både 10 og 20 mg/kg/døgn) inkluderer kredibilitetsintervallet (CrI) ingen forskjell i effekt (inkluderer 0) mellom fenfluramin og cannabidiol for prosentvis nedgang i konvulsiv anfallsfrekvens. For sammenlikningen mellom fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn og cannabidiol (både 10 og 20 mg/kg/døgn) inkluderer kredibilitetsintervallet (CrI) ikke 0 og indikerer bedre effekt i favør fenfluramin for prosentvis nedgang i konvulsiv anfallsfrekvens.

### Implementering av «Reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens» i helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen inngår den gjennomsnittlige reduksjonen i konvulsiv anfallsfrekvens for fenfluramin og cannabidiol sammenliknet med placebo. UCB beskrev at tallene vist i Tabell 15 benyttes i den helseøkonomiske modellen. Tallene skal ifølge UCB være basert på NMA resultatene, men avviker noe fra resultatene som er rapportert fra NMAen (se Tabell 13). UCB forklarer dette med de små variasjonene som oppstår i simuleringene.

Tabell 15. Gjennomsnittlig prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens fra NMA sammenliknet mot placebo (tilbaketransformerte fra relative rater på logaritmisk skala til original skala) (Kilde UCB)

Treatment	Mean (95%CrI) % change from baseline in CSF vs placebo*
Cannabidiol 10mg/kg/day	-39.07 (-55.69 to -18.96)
Cannabidiol 20mg/kg/day	-35.91 (-50.43 to -18.91)
Fenfluramine 0.2mg/kg/day	-31.63 (-51.32 to -6.34)
Fenfluramine 0.4mg/kg/day	-53.29 (-67.19 to -35.45)
Fenfluramine 0.7mg/kg/day	-61.67 (-72.87 to -47.49)

\* Back transformed from logged relative rates as  $-100*(1-EXP(LogRR))$   
 Note, small variations in probabilistic calculations with different runs of the MCMC generates small variations in estimates, compounded by back transformation of rounded results.  
 Results here are the values used in the economic model.

Behandlingseffekten av fenfluramin og cannabidiol er modellert som prosentvis reduksjon i 28-dagers konvulsiv anfallsfrekvens sammenliknet med behandling med placebo med en konstant effekt gjennom hele behandlingsforløpet, dvs. det antas ingen avtagende effekt av hverken fenfluramin eller cannabidiol. Når en pasient seponerer behandling, går anfallsfrekvensen tilbake til placebo anfallsfrekvens. Tabellen under viser hvilke effektestimater med tilhørende dosering som inngår for reduksjonen i konvulsiv anfallsfrekvens i UCBs helseøkonomiske modell.

Tabell 16. Oppsummering av inputdata for relativ effekt i modellen (Kilde UCB).

Klinisk effekt (utfallsmål)	Brukt i modellen		
	Fenfluramin	Cannabidiol	Kilde
Reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens*	0,32 mg/kg/døgn: 53,29 % 0,44 mg/kg/døgn: 61,67 %	15 mg/kg/døgn: 38,41 %	Estimert basert på NMA

\* Prosentvis endring i konvulsiv anfallsfrekvens (reduksjon sammenliknet med placebo)

UCB har også inkludert status epilepticus som en hendelse, med en andel på 0,17 % av alle konvulsive anfall basert på data fra fenfluramin-studiene.

### Legemiddelverkets vurdering

Det primære endepunktet i alle studiene er endring fra baseline i gjennomsnittlig månedlig konvulsiv anfallsfrekvens, og avhenger av at foresatte hver dag teller og registrerer alle anfall hos pasienten. Pasienter med Dravet syndrom har ofte svært mange anfall og ulike typer anfall. Det kan derfor være vanskelig å registrere og telle anfall, og dette tilfører en usikkerhet i størrelsen av det primære endepunktet for både fenfluramin og cannabidiol. Sammen med heterogeniteten i pasientgruppen når

det gjelder anfallsfrekvens (se kapittel 3.3), kan dette være med på å forklare den store spredningen i effektestimatene.

Legemiddelverket vurderer at den indirekte sammenlikningen av fenfluramin mot cannabidiol er utført med hensiktsmessig metode. Legemiddelverket vurderer likevel at omregningsmetodikken er lite transparent og ikke etterprøvbare. De inputdata som er oppgitt som grunnlag for analysene er gjenfinnbare, men de effektestimatene som faktisk blir brukt i modellen kan ikke Legemiddelverket reprodusere basert på innsendt dokumentasjon. I det innsendte manuskriptet er ikke analyser av 0,2 mg/kg/døgn fenfluramin vist, og det er uklart om denne doseringen med tilhørende effektestimat faktisk inngår i modellen selv om UCB beskriver hvilket effektestimat som inngår for denne doseringen.

De medisinske fagekspertene som har bistått Legemiddelverket vurderer, ut ifra tilgjengelig klinisk dokumentasjon og klinisk erfaring, at fenfluramin ser ut til å være mer effektivt enn cannabidiol. Tidligere erfaring er imidlertid at legemidler innen dette terapiområdet virker dårligere i klinisk praksis enn det som er vist i studier, noe som heller ikke kan utelukkes for fenfluramin. Både fenfluramin og cannabidiol har vist mereffekt sammenlignet med placebo i de kliniske studiene. Nettverksmetaanalysene antyder at det kan være en doseavhengig effektforskjell mellom de to legemidlene til fordel for fenfluramin. Den effekten som er beregnet for fenfluramin dosert 0,7 mg/kg/døgn i nettverksmetaanalysen kan dermed ikke automatisk forventes ved en lavere dosering slik UCB har antatt i den helseøkonomiske analysen. Det samme gjelder for fenfluramin dosert 0,4 mg/kg/døgn i kombinasjon med stiripentol. Legemiddelverket har derfor endret doseringen av fenfluramin i eget grunnscenarion slik det er beskrevet i kapittel 3.4.3. Dette har stor innvirkning på modellresultatet.

Legemiddelverket er kritisk til måten UCB har modellert og ekstrapolert den relative effekten på konvulsiv anfallsfrekvens. Fenfluramin og cannabidiol er modellert hver for seg sammenliknet mot placebo i den helseøkonomiske analysen, og er ikke sammenliknet mot hverandre. Hvordan modellen beregner forskjellen mellom fenfluramin og cannabidiol har UCB ikke beskrevet, men det ser ut til at forskjellen framkommer som forskjell mellom endring mot placebo for de to legemidlene og i så fall er dette en naiv sammenlikning.

Det antas ingen avtagende effekt av fenfluramin eller cannabidiol så lenge pasientene mottar legemiddelet. Det er imidlertid ikke uvanlig med redusert effekt av antiepileptika over tid og dette er derfor en optimistisk antagelse. OLE-studien av fenfluramin med inntil 3 års oppfølging er avsluttet, og på forespørsel har Legemiddelverket fått ettersendt resultater fra det siste datakuttet. I løpet av 3-årsperioden i OLE-studien var det 48 (12,5 %) av pasientene som avsluttet på grunn av manglende effekt, 32 pasienter det første året, 15 pasienter det andre året og 1 pasient det siste året. Legemiddelverket har ikke vurdert nærmere hva en eventuell avtagende effekt ville ha å si for modellresultatet.

#### **Legemiddelverkets konklusjon om estimering av «Reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens»**

Legemiddelverket vurderer at resultatene fra nettverksmetanalysene kan tyde på at fenfluramin i høyeste dosering kan ha bedre effekt enn cannabidiol på reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens innenfor oppfølgingstiden til studiene (14-15 uker). Modellert relativ effektforskjell mellom fenfluramin og cannabidiol i reduksjon av konvulsive anfall vurderes imidlertid som lite transparent og usikker i størrelse. Hvorvidt effekten av fenfluramin, samt den relative forskjellen mellom fenfluramin og cannabidiol, vedvarer over tid er det ikke mulig å vurdere.

Legemiddelverket har undersøkt hvordan endringer i effektestimater påvirker IKER, og har lagt til grunn kredibilitetsintervallene av estimatene i scenarioanalyser.

### 3.6.1.2 Reduksjon av dager med konvulsive anfall

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

UCB beskriver i den innsendte dokumentasjonen at konvulsive anfallsdager er basert på en regresjonsanalyse av data fra fenfluraminstudiene (Studie 1 og Studie 2). I følge UCB har konvulsive anfallsdager deretter blitt konvertert til anfallsfrie dager per 28 dagers syklus. UCB skriver videre at regresjonsanalysen viste en sammenheng der «reduksjon i konvulsive anfallsdager» var 75,8 % i forhold til «reduksjon i anfallsfrekvens». Samme estimat brukes for cannabidiol ettersom det ikke var data for dette fra studiene av cannabidiol. Regresjonsanalysen blir ikke beskrevet utover dette. Utklipp fra UCBS innsending der dette beskrives er presentert under (Figur 4). Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon på data som har inngått i denne analysen og kan heller ikke finne data på «konvulsive anfallsdager» fra fenfluraminstudiene (Studie 1 og 2) som det trolig refereres til.

Figur 4 Utklipp fra UCBS innsending (anfallsfrie dager)

#### 9.2.3.4 Seizure-free days (SFD)

The number of SFD in each 28-day cycle is calculated as 28 minus the number of convulsive seizure days (days on which at least one convulsive seizure occurred to a patient). The estimation of convulsive seizure days was based on a regression analysis across all arms of the Study 1 and Study 1504 fenfluramine RCTs, in the absence of convulsive seizure day data for the relevant subgroup of the CBD trials. This regression analysis showed that the reduction in convulsive seizure days was 75.8% of the reduction in convulsive seizure frequency.

For SoC, the convulsive seizure days were derived from the placebo arm in the trial data. For both fenfluramine and CBD the reduction in convulsive seizure days is derived as 75.8% of the reduction in convulsive seizure frequencies estimated for each treatment via the ITC (Table 43) and applied to the reduction in convulsive seizure days in the placebo arm of the fenfluramine RCTs.

#### Implementering av «Reduksjon av dager med konvulsive anfall» i helseøkonomisk modell

Reduksjon i dager med konvulsive anfall er sammen med effektestimateret reduksjon i anfallsfrekvens benyttet i den helseøkonomiske analysen for å modellere den relative effekten av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol på «anfallsdager per syklus (28-dager)». Som beskrevet over er reduksjon av anfallsdager blitt beregnet gjennom en regresjonsanalyse i forhold til reduksjon av konvulsiv anfallsfrekvens fra baseline (placebo). Anfallsdager per syklus (28 dager) konverteres i modellen til «anfallsfrie dager» og er i modellen brukt for å estimere nyttevekter for pasient og pårørende.

#### Legemiddelverkets vurdering

UCB har ikke levert data som inngår i regresjonsanalysen og heller ikke tilstrekkelig beskrevet metodologien som ligger til grunn for estimering av anfallsdager. Legemiddelverket har derfor ikke kunnet validere dette effektestimateret. I EPAR og klinisk studierapport (CSR) fra Studie 1 og Studie 2 er antall anfallsfrie dager oppgitt som et sekundært utfallsmål. UCB har ikke forklart om det er disse dataene som

er anvendt eller hvordan de eventuelt har gjennomført de overnevnte beregningene. Det fremkommer heller ikke klart i UCB sin beskrivelse hva som er estimert gjennom regresjonsanalysen. På bakgrunn av det som er anført i kapittel 1.1.3, har Legemiddelverket ikke etterspurt ytterligere dokumentasjon fra UCB om dette.

Anfallsdager (anfallsfrie dager) er en sentral variabel i regresjonsligningene som estimerer helsenytte for både pasient og særlig de pårørende. Effektestimatet *reduksjon i dager med konvulsive anfall* og baseline anfallsprofilene (SoC) av «konvulsive anfallsdager» bidrar derfor til betydelig usikkerhet i modelleringen av livskvalitet (se kapittel 3.6.3). Legemiddelverket har derfor utført scenarioanalyser for å belyse hvilken betydning dette effektestimatet har for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Ettersom det ikke finnes kilder på størrelsen av dette estimatet, har Legemiddelverket i scenarioanalysene undersøkt hvor stor innvirkning en  $\pm 10\%$  endring har på resultatet.

#### **Legemiddelverkets konklusjon om framskrivning av dager med konvulsive anfall**

Det er trolig en sammenheng mellom reduksjon i antall konvulsive anfall og anfallsfrie dager. Legemiddelverket vurderer imidlertid at metoden brukt for å estimere relativ effektforskjell mellom fenfluramin og cannabidiol i reduksjon av konvulsive anfallsdager ikke er tilstrekkelig beskrevet, og vi har derfor ikke kunnet validere effektestimatet. Legemiddelverket har undersøkt hvordan endringer i effektestimatet påvirker IKER i scenarioanalyser.

### **3.6.1.3 Mortalitet**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

Hverken fenfluramin- eller cannabidiol-studiene var designet for å kunne vurdere virkning på mortalitet, og UCB har derfor hentet estimatene for mortalitet av ulike årsaker fra litteraturen.

#### **Implementering av mortalitet i helseøkonomisk modell**

Modellert mortalitet består av bakgrunnsdødelighet fra Statistisk sentralbyrå 2021, SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi), mortalitet relatert til status epilepticus og mortalitet forbundet med ulykker. Sannsynligheter for de ulike årsakene til mortalitet ble summert og brukt til å konstruere en overlevelseskurve for en bestemt pasient. UCB beskrev følgende metode for å beregne om en pasient er i live eller død:

- Det trekkes et tilfeldig tall mellom 0-1 fra en distribusjon med lik sannsynlighet for død / i live (uniform distribusjon)
- Hvis et tilfeldig trukket tall er større enn sannsynligheten for å være i live, er pasienten i live
- Hvis et tilfeldig trukket tall er mindre enn sannsynligheten for å være i live, er pasienten død

Relativ risiko for SUDEP fra en studie av epilepsi gjort av Nilsson et al. (26) ble kalibrert med forventet dødelighet fra en studie av generell dødelighet hos pasienter med Dravet syndrom av Cooper et al (27). UCB anvendte en multipliseringsfaktor på 8,38 på Nilsson-dataene for å kalibrere mot Cooper-dataene. I UCB sin grunnanalyse er sannsynligheten for SUDEP avhengig av antall konvulsive anfall. UCB beskriver at den effekten fenfluramin og cannabidiol gir på reduksjon i konvulsive anfall kobles mot reduksjon i risiko for SUDEP. UCB har antatt at denne sammenhengen er 100 % i sin grunnanalyse, dvs. at all reduksjon i risiko for SUDEP tilskrives behandlingen med fenfluramin og cannabidiol gjennom hele modellens tidshorisont. SUDEP kan også modelleres ved at sannsynligheten er koblet mot anfallsfrekvensen for placebo eller ved en vektning mellom placebo og fenfluramin/cannabidiol med en tilfeldig valgt andel mellom 0-100 %.

Mortalitet på grunn av status epilepticus ble modellert med en konstant rate på 0,00029 per syklus basert på Cooper et al (27). Mortalitet på grunn av ulykker er antatt som 24 % av SUDEP og status epilepticus-mortalitet, og er på den måten indirekte koblet til behandlingseffekten av fenfluramin og cannabidiol.

Tabellen under viser input for mortalitet i modellen. Alle parametere kan endres i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 17 Data for mortalitet i modellen (Kilde UCB).

Mortality	Unit	Value	SE	Reference
Relative risk of SUDEP with a seizure frequency between 0-2	RR	1		Nilsson et al. 1999 (26)
Relative risk of SUDEP with a seizure frequency between 3-12	RR	7.21	0.54	Nilsson et al. 1999 (26)
Relative risk of SUDEP with a seizure frequency between 13-50	RR	8.64	0.56	Nilsson et al. 1999 (26)
Relative risk of SUDEP with a seizure frequency above 50	RR	10.16	0.63	Nilsson et al. 1999 (26)
Probability of status epilepticus mortality for DS patient	%	0.029%	0.01 %	Cooper et al. 2016 (27)
Probability of accidental mortality (given staticus epilepticus mortality)	%	24 %	4.80 %	Cooper et al. 2016 (27)
Mortality multiplier	Value	8.38		Cooper et al. 2016 (27)
Treatment effect FFA/CBD on mortality	%	100 %		Assumption

### Legemiddelverkets vurdering

For metodevurderingen er det en stor svakhet at mortalitet forbundet med Dravet syndrom ikke er et endepunkt eller ble vurdert i de pivotale kliniske studiene for fenfluramin og cannabidiol. Modelleringen er komplisert, mangler transparens, og det er ikke mulig å vurdere den kliniske plausibiliteten. En enklere tilnærming med modellering av generell dødelighet kunne muligens vært enklere å validere og etterprøve. Multipliseringsfaktoren 8,38 for SUDEP er framkommet ved kalibrering, men UCB har ikke vist kurver eller beregninger som kan støtte en reell vurdering av om dette er klinisk plausibelt. Det er uklart om kalibreringen også gir en dobbelttelling. Antagelsen om at 100 % av SUDEP kobles mot anfallsreducerende effekt av fenfluramin vs. cannabidiol vurderes som svært usikker fordi den relative effekten (fra NMA) dette baseres på også er svært usikker. Det finnes ikke kliniske data som kan støtte hvorvidt behandling med enten fenfluramin eller cannabidiol har en virkning på forekomsten av SUDEP, og modelleringen er basert på beregninger som ikke er mulig å validere.

Legemiddelverket mener det er sannsynlig at det er en sammenheng mellom anfallsfrekvens og risiko for SUDEP. UCB har ikke levert relevante kliniske studier som viser at fenfluramin er bedre enn cannabidiol på



risiko for SUDEP. Modelleringen er komplisert, ikke transparent, og det er ikke mulig å vurdere den kliniske plausibiliteten. Risiko for SUDEP belyses i scenarioanalysene.

I OLE-studien av fenfluramin (n=375) var det 3 pasienter som døde av SUDEP i løpet av oppfølgingstiden på 3 år.

SUDEP ved DS skjer hovedsakelig i barneårene (27). En systematisk litteraturgjennomgang fant at både frekvens og type anfall endret seg og ble redusert hos voksne pasienter (12). I modelleringen av SUDEP tas det imidlertid ikke hensyn til at anfallsfrekvens og dermed risiko for SUDEP går ned hos voksne. Modelleringen av SUDEP er koblet til anfallsfrekvensdata fra fenfluramin og cannabidiolstudiene, som kun inkluderte pasienter under 18 år, og dermed vil modellen overestimere effekten av behandling med fenfluramin og cannabidiol på SUDEP-frekvens over tid.

Basert på vurderingene over velger Legemiddelverket i sitt grunnscenario at forekomst av SUDEP baseres på den reduksjonen i konvulsive anfall som er målt i placeboarmen. Dette har svært stor innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen og gir en dobling av IKER fra UCBS grunnanalyse. Legemiddelverket har inkludert effekt av behandling med fenfluramin og cannabidiol på SUDEP i en scenarioanalyse. I metodevurderingen av cannabidiol versus standardbehandling (ID2018\_081) ble effekt av behandling på risiko for SUDEP heller ikke inkludert i analysene.

Legemiddelverket har ikke vurdert modelleringen av mortalitet nærmere på bakgrunn av det som er anført i kapittel 1.1.3, og antagelser brukt i denne metodevurderingen kan ikke automatisk godtas i andre metodevurderinger.

#### **Legemiddelverkets konklusjon om modellering av mortalitet**

Legemiddelverket velger i sitt grunnscenario at forekomst av SUDEP baseres på den reduksjon i konvulsive anfall som er målt i placeboarmene grunnet mangel på kliniske data som støtter andre antagelser. I en scenarioanalyse har Legemiddelverket inkludert effekt av fenfluramin og cannabidiol på SUDEP.

Legemiddelverket har ikke vurdert modelleringen av mortalitet nærmere på bakgrunn av det som er anført i kapittel 1.1.3, og antagelser brukt i denne metodevurderingen kan ikke automatisk godtas i andre metodevurderinger.

### **3.6.2 Uønskede medisinske hendelser**

#### **Innsendt klinisk dokumentasjon**

De vanligst rapporterte bivirkningene ved behandling av Dravet syndrom med fenfluramin er redusert appetitt (44,2 %), diaré (30,8 %), feber (25,6 %), fatigue (25,6 %), øvre luftveisinfeksjon (20,5 %), apati (17,5 %), søvnighet (15,4 %) og bronkitt (11,6 %) (15).

Fenfluramin er et gammelt virkestoff som ble godkjent i Europa på 1960-tallet som et appetittdeppe legemiddel til behandling av fedme hos voksne (1). Doseringen av fenfluramin ved denne indikasjonen var 60 – 120 mg/dag. Legemidlet var i utstrakt klinisk bruk i rundt 30 år, men ble trukket fra det globale markedet i 1997 på grunn av risiko for hjerteklaffsykdom og pulmonal arteriell hypertensjon. Maksimal dosering av fenfluramin ved behandling av Dravet syndrom (17 og 26 mg/dag, hhv. med og uten stiripentol) er vesentlig lavere enn doseringen som ble brukt til å behandle fedme (60 – 120 mg/dag). Hos



pasienter med Dravet syndrom eller Lennox-Gastauts syndrom var det ingen pasienter som utviklet hjerteklaffsykdom eller pulmonal arteriell hypertensjon i de placebokontrollerte eller åpne forlengelsesstudiene av fenfluramin med eksponering i inntil 3 år. EMA påpeker imidlertid at selv om tilgjengelige data ikke indikerer kardiovaskulær toksisitet av fenfluramin ved Dravet syndrom, så er antall pasienter behandlet og behandlingsvarighet ikke tilstrekkelig til å fastslå om fenfluramin øker denne risikoen også ved bruk til behandling av Dravet syndrom. Ifølge preparatomtalen skal det derfor foretas hjerteovervåking ved hjelp av ekkokardiografi av pasienten før behandlingsstart, hver 6. måned de første 2 årene, og deretter årlig (15).

Fenfluramin må forskrives og utleveres i henhold til Finteplaprogrammet for begrenset tilgang (15). Dette programmet har blitt etablert for å:

- 1) hindre ikke-godkjent bruk til vektreduksjon hos overvektige pasienter, og
- 2) bekrefte at forskrivende leger har blitt informert om behovet for regelmessig hjerteovervåking hos pasienter som tar fenfluramin.

En paradoksal økning i anfallsfrekvens kan forkomme ved behandling med fenfluramin, noe som er en kjent risiko med antiepileptika ved Dravet syndrom. Epileptiske anfall ble rapportert mindre hyppig hos fenfluraminbehandlede pasienter enn hos pasienter i placebogruppen i de kontrollerte studiene. Anfall og status epilepticus vurdert som relatert til bruk av studielegemidlet ble imidlertid rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med fenfluramin enn med placebo i de kontrollerte studiene. Økt anfallsfrekvens kan kreve dosejustering av fenfluramin og/eller antiepileptika som blir brukt samtidig, eller seponering av fenfluramin dersom nytte/risikoforholdet er negativt.

Av de 119 pasientene som ble inkludert i Studie 1, var det 110 pasienter (92,4 %) som fullførte studien (1). Det var tre pasienter i placebogruppen og seks pasienter i fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn-gruppen som ikke fullførte, mens alle i fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn-gruppen fullførte. Årsakene til at behandling med fenfluramin ble avsluttet var bivirkninger (fem pasienter, 12,5 %) og pasientens beslutning (en pasient).

Av de 87 pasientene som ble inkludert i Studie 2, var det 77 pasienter (88,5 %) som fullførte studien (1). Det var tre pasienter i placebogruppen og sju pasienter i fenfluramin-gruppen som ikke fullførte. Behandling med fenfluramin ble avsluttet på grunn av bivirkninger for to av pasientene (4,7 %), mens årsakene for de resterende fem pasientene var henholdsvis mangel på effekt, legens beslutning, forverring av anfall, pasientens beslutning og funn av mild mitral-insuffisiens på ekkokardiografi.

UCB har belyst sikkerhet av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol i den innsendte evidenssyntesen. Flertallet av studiedeltagerne opplevde behandlingsrelaterte bivirkninger med både fenfluramin og cannabidiol. Insidensen av nedsatt appetitt var høyere med fenfluramin enn med cannabidiol (38-44 % versus 17-34 %), men den rapporterte insidensen av vekttaap var lik (5 %). Somnolens og letargi var rapportert hyppigere med cannabidiol, særlig hos pasientene som også brukte klobazam (36-45 %), enn med fenfluramin (14-28 %). Med cannabidiol-regimene opplevde 4-11 % forhøyede leverenzymmer (ikke rapportert for fenfluramin). Insidensen av alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger var numerisk lavere med fenfluramin enn med cannabidiol.

### **Innsendt helseøkonomisk modell**

UCB har ikke inkludert bivirkninger i modellen. UCB begrunner dette med at studiedata tyder på at fenfluramin ikke øker antall bivirkninger som er ressurskrevende eller som er forventet å påvirke pasientens livskvalitet.

### Legemiddelverkets vurdering

Fenfluramin og cannabidiol har ulik bivirkningsprofil, men overordnet ser hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkningene ut til å være på omtrent tilsvarende nivå.

Behandling med fenfluramin forventes å være livslang. De kliniske studiene har for kort oppfølgingstid til å kunne vurdere bivirkninger på lang sikt. Videre er det svært få voksne inkludert i de kliniske studiene, og bivirkningsdata for fenfluramin er derfor primært basert på observasjoner hos barn. Risikoen for og frekvensen av bivirkninger kan være annerledes hos voksne pasienter siden voksne forventes å ha flere komorbiditeter og risikofaktorer enn barn. De medisinske fagekspertene trekker fram at det blir særlig viktig med langtidsdata på kardiovaskulær sikkerhet av fenfluramin. I klinisk praksis vil pasienter som behandles med fenfluramin bli fulgt opp med ekkokardiogram slik det er beskrevet i preparatomtalen.

### Legemiddelverkets konklusjon om uønskede medisinske hendelser

UCB har ikke inkludert bivirkninger i den helseøkonomiske modellen, og Legemiddelverket har ikke etterspurt dette siden kostnader og helsetap knyttet til bivirkninger antas å påvirke resultatet av analysen i liten grad i denne metodevurderingen. Kostnader for ekkokardiogramovervåkning av pasienter som behandles med fenfluramin er inkludert i den helseøkonomiske analysen, se kapittel 3.7.2

### 3.6.3 Livskvalitet

Informasjon om livskvalitetsdata som ble samlet inn i de kliniske studiene for fenfluramin ble delvis ettersendt av UCB på forespørsel fra Legemiddelverket. Beskrivelse av regresjonsmodellering for beregning av nyttevekter til den helseøkonomiske modellen manglet også i den innsendte dokumentasjonen, og ble ettersendt på forespørsel.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Livskvalitetsdata for pasient og pårørende har blitt samlet inn for mITT-populasjonen (pasienter som har fått minst en dose fenfluramin) i Studie 1 og Studie 2. Instrumentene "Quality of life in childhood epilepsy (QOLCE-16)" og "Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) Version 4 generic score scale" ble benyttet for å måle livskvaliteten til pasientene og "EuroQoL-5 Dimensions five-level (EQ-5D-5L)" ble benyttet for å måle livskvalitet for pårørende. Dette var sekundære endepunkter i Studie 1 og i Studie 2.

Livskvalitet til pasientene ble målt ved totalt tre anledninger; randomiseringstidspunktet, etter titreringsperioden og ved slutten av vedlikeholdsperioden eller ved behandlingsavslutning. Komplette PedsQL data er tilgjengelig for 196 av de 206 pasientene som var inkludert i studiene. PedsQL måler fungering på fire områder; fysisk, psykisk, sosialt og på skolen. Totalskår er fra 0-100, og høyere skår indikerer bedre helse relatert livskvalitet. I Studie 1 var gjennomsnittlig endring i totalskår fra baseline til studieslutt/behandlingsavslutning -1,6 for placebo, +6,8 for fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn og +5,9 for fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn. Forskjellen var statistisk signifikant for fenfluramin sammenlignet med placebo. I Studie 2 viste resultatene ikke forskjell mellom placebo og fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn.

Tabell 18 PedsQL Generic skår for mITT populasjonen fra fenfluraminstudiene – resultater for totalskår (kilde UCB).

Timepoint	Study 1			Study 2	
	Placebo (n=40)	FFA 0.2 mg (n=39)	FFA 0.7 mg (n=40)	Placebo (n=44)	FFA 0.4 mg (n=43)
<b>Baseline (V3)</b>					
N	38	34	39	37	34

Mean (SD)	45.6 (17.07)	49.5 (11.88)	48.7 (18.12)	50.2 (16.62)	52.5 (12.07)
<b>Maintenance period (V8)</b>					
N	30	35	35	37	35
Mean (SD)	49.4 (16.75)	52.8 (13.20)	52.8 (16.40)	53.2 (14.96)	51.2 (13.79)
<b>EOS/ET (V12)</b>					
N	35	37	37	43	39
Mean (SD)	45.6 (13.83)	55.8 (13.08)	55.7 (19.55)	51.8 (15.25)	51.0 (10.35)

Sources: Study 1 CSR, Study 2 CSR. EOS: End of Study. ET: End of Treatment

Livskvalitetsdata for pårørende ble målt med EQ-5D-5L ved totalt to anledninger; baseline og ved avslutning av vedlikeholdsperioden. Oversikt over hvor mange pårørende som besvarte EQ-5D-5L ved hvert målepunkt i hver behandlingsarm i Studie 1 og Studie 2 er vist i tabellen under.

Tabell 19 Antall pårørende som besvarte EQ-5D-5L i mITT populasjonen fra fenfluraminstudiene (Kilde UCB).

Timepoint	Study 1						Study 2			
	Placebo (n=40)		FFA 0.2 mg (n=39)		FFA 0.7 mg (n=40)		Placebo (n=44)		FFA 0.4 mg (n=43)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Baseline</b>	39	97.5	34	87.2	39	97.5	33	74.9	31	72.1
<b>EOS</b>	35	87.5	37	94.9	37	92.5	42	95.5	39	90.7

Sources: Study 1 CSR, Study 1504 CSR. EOS: End of Study.

UCB har ikke gjengitt studieresultatene for de pårørendes livskvalitet i innsendelsen. Imidlertid viser klinisk studierapport (CSR) for Studie 1 og Studie 2 at resultatene ikke var statistisk signifikante, altså at det ikke var en forskjell i livskvalitet hos pårørende om pasientene ble behandlet med placebo eller med fenfluramin.

### Innsendt helseøkonomisk modell

UCB har inkludert virkninger på både pasientens og pårørendes helserelaterte livskvalitet i den helseøkonomiske analysen. Livskvalitetsdata fra Studie 1 og Studie 2 er brukt til å estimere nyttevirkning for pasient og pårørende i modellen.

### Pasientenes helsenytt

PedsQL-data samlet inn i studiene har blitt konvertert til EQ-5D-Y med metoden til Kahn et al. 2014 (28). UCB har benyttet en lineær blandet effekt regresjonsmodell for å kvantifisere en sammenheng mellom EQ-5D-Y og ulike pasientkarakteristika. Denne sammenhengen blir deretter brukt til å beregne pasientens livskvalitet i hver modellsyklus gjennom modellens tidshorisont.

Følgende variabler er inkludert i regresjonslikningen:

- Age group (<6 years, 6-11 years and ≥12 years)
- 28-day frequency of SFD (Seizure free days)
- Motor impairment (none, ataxia, severe)
- Bruk av stiripentol eller ikke
- Study ID (Study 1, Study 2)

Tabell 20 Regresjonslikning for pasientenes nyttevekter (Kilde UCB)

Coefficients	Estimate (SE)
Intercept	0.57 (4.316e-17)
SFD per cycle	0.005534 (1.739e-18)
Stiripentol use	-0.01086 (2.910e-17)
Age 6-11 years	-0.06588 (3.564e-17)
Age >= 12 years	-0.06085 (3.564e-17)
Ataxia	-0.05654 (3.564e-17)
Severe motor impairments	-0.1402 (3.564e-17)

Abbreviations: SE, Standard Error; SFD, seizure free days

Aldersjustering er ikke inkludert, men pasientenes alder er inkludert som er variabel i regresjonslikningen.

#### Pårørendes helsenytt

Pårørendes livskvalitet er inkludert i den helseøkonomiske modellen. EQ-5D-5L data samlet inn fra pårørende i studiene har blitt konvertert til EQ-5D-3L basert på metoden til van Hout et al. 2012 (29). En lineær fiksert effekt panelregresjonsmodell ble utviklet for å beregne en sammenheng mellom pårørendes nyttevekter og anfallsfrie dager hos pasienten. Denne sammenhengen blir deretter brukt til å beregne pårørendes livskvalitet i hver modellsyklus gjennom modellens tidshorisont. UCBs grunnanalyse legger til grunn 1,8 pårørende per pasient i hele pasientens levetid.

Tabell 21 Regresjonslikning for pårørendes nyttevekter (Kilde UCB)

Coefficients	Estimate (SE)
Intercept	0.3556 (2.276e-17)
SFD per cycle	0.01361 (1.396e-18)

Den helseøkonomiske modellen gir også mulighet for å modellere helserelatert livskvalitet for pårørende som nyttetap i stedet for en egen nyttevekt. Nyttetapet trekkes fra en nyttevekt på 0,846 estimert basert på alder 41,5 år hentet fra pårørendedata fra UK og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning ved denne alderen fra Legemiddelverkets retningslinjer.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Livskvalitetsdataene for pasienter og pårørende er samlet inn fra fenfluraminstudiene, og dette er en styrke. Det er ikke gjort noen sammenlikning hverken direkte eller indirekte med livskvalitetsdata for cannabidiol, og det er kun livskvalitetsdata fra fenfluraminstudiene som inngår i helsenytt i modellen. Dette anses som en svakhet fordi det ikke kan utelukkes forskjeller mellom de to behandlingene, blant annet på grunn av ulik bivirkningsprofil. Instrumentene som er anvendt, er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. På forespørsel ble det også levert noe ytterligere dokumentasjon om regresjonslikningene som ligger til grunn for nyttevektene.

### Helsenytte for pasientene

Dravet syndrom anses å ha stor innvirkning på pasientens helserelaterte livskvalitet. Det er en tilstand preget av alvorlig, terapieresistent epilepsi. Pasientene er født symptomfrie, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker.

For en del pasienter er bildet også preget av hyppige status epilepticus som medfører sykehusinnleggelse. De fleste med Dravet syndrom vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og alle vil ha vansker med å leve selvstendig. Pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg.

Instrumentet PedsQL er et generisk instrument med skjema for foreldre og barn og måler 5 helserelaterte domener hos barn og ungdom i alder 2-18 år, rapportert av både barna (5-7, 8-12 og 13-18 års alder) og foreldre som proxy (2-4, 5-7, 8-12 og 13-18 års alder). Dette instrumentet kan ikke benyttes til å estimere helsenytteverdier hverken direkte eller indirekte. UCB konverterte PedsQL til EQ-5D-Y basert på Kahn et al 2014 (28). EQ-5D-Y kan benyttes til barn ned til 8 år, mens pasientene i Studie 1 og 2 var ned til 2 års alder. Legemiddelverket har ikke vurdert nærmere konverteringsmetoden utover at det er en regresjonsbasert metode. Forfatterne (Kahn et al) skriver at metoden trolig er robust for den gruppen barn de selv undersøkte, skolebarn 11-15 år, og at resultater for andre barnepopulasjoner i annet aldersspenn med andre kliniske karakteristika gjenstår å evaluere (28). UCB har ikke gitt noen nærmere beskrivelse av konverteringsmetoden eller resultatene av den. Resultatene fra PedsQL indikerer i tillegg at det kan være krevende å vurdere helsenytte hos barn da fenfluramin dosert 0,2 mg/kg/døgn gav høyere gjennomsnitt enn for 0,7 mg/kg/døgn og begge signifikant forskjellig fra placebo (Studie 1, uten stiripentol), mens 0,4 mg/kg/døgn ikke var signifikant forskjellig fra placebo (Studie 2, med stiripentol).

Legemiddelverket har ikke vurdert helsenytte-beregningene for pasientene og modelleringen av dette videre, på bakgrunn i det som er angitt i kapittel 1.1.3. Metodene kan ikke automatisk anvendes og godtas i andre metodevurderinger.

### Helsenytte for pårørende/omsorgspersoner

Konverteringen av EQ-5D-5L til 3L er gjort i henhold til Legemiddelverkets per nå gjeldende retningslinjer.

Legemiddelverket har vurdert helsenytte for pårørende og UCBs antagelser i modellen og oppsummerer i følgende punkter:

- Det var ikke en statistisk signifikant forskjell i livskvalitet hos pårørende om pasientene ble behandlet med placebo eller fenfluramin i de kliniske studiene.
- Registrering av livskvalitet hos pårørende er gjennomført kun ved baseline og avslutning av vedlikeholdsprioden (ikke ved studieslutt også, som for pasientene) og studiene var av kort varighet (14 uker og 15 uker), og Legemiddelverket vurderer at registreringene ikke vil fange opp helsenytte for pårørende i tilstrekkelig grad.
- Livskvalitet for pårørende i cannabidiol-armen i modellen er basert på fenfluramin-data.
- Forskjellen i nytte for pårørende i fenfluramin- og cannabidiol-armen er basert på forskjell i anfallsfrie dager mellom armene. Beregningen av anfallsfrie dager er svært uklar, og det er ikke entydig om data fra studiene for dette endepunktet er brukt eller hvordan de eventuelt er brukt (se kapittel 3.6.1.2).
- I UCB sin grunnanalyse genereres og fordeles diskontert nytte (QALY) mellom pasient og pårørende i fenfluramin-armen som følgende:

Populasjon	Totale QALYs (diskontert)	Fordeling
Pasient, på behandling med fenfluramin	1,96	8 %
Pasient, avsluttet behandling med fenfluramin	6,15	26 %
Pårørende	15,71	66 %

Legemiddelverket mener at størrelsen på helsenytte for pårørende virker urealistisk høy sammenlignet med helsenytte for pasientene som får behandling. Dette kan skyldes metodiske årsaker.

- Modelleringen av livskvalitet for pårørende framstår urimelige (mangler «face validity»<sup>7</sup>). I modellen gir fenfluramin en stor effekt hos pårørende sammenlignet med annen aktiv behandling (cannabidiol), til tross for at det i studiene som nyttevektene er hentet fra ikke ble vist effekt hos pårørende for fenfluramin sammenlignet med ingen aktiv behandling (placebo).

Antall pårørende er blant de parameterne som hadde størst innvirkning på modellens resultat med en over 3,5 gangers økning i IKER fra UCBS grunnanalyse ved å ikke inkludere helsenytte for pårørende. Prioriteringsmeldingen «Meld. St. 34; verdier i pasientens helsetjeneste. Melding om prioritering» gjengir at Norheim-utvalget skrev følgende om helsegevinster for andre (enn pasienten) i prioriteringssammenheng: «*Selv om slike helsegevinster i utgangspunktet er relevante, mener utvalget at deres innflytelse på prioriteringer bør begrenses dersom det å ta hensyn til dem vil gi opphav til urettferdige fordelingsvirkninger. Blant annet bør beregningen av helsegevinster for pårørende justeres slik at prioriteringen av pasienter eller pasientgrupper ikke avhenger av antall pårørende.*»

På bakgrunn av alle elementene diskutert over, velger Legemiddelverket å ekskludere helsenytte for pårørende i eget grunnsenario. Helsenytte for pårørende ble heller ikke inkludert i IKER-beregningene i metodevurderingen av cannabidiol (ID2018\_081).

Dravet syndrom er en alvorlig diagnose som kan medføre en stor belastning på pasientenes omsorgspersoner, både med tanke på ansvar og daglig omsorg når barnet bor hjemme, men også usikkerhet og bekymring knyttet til pasientens anfall og utvikling. Dette samsvarer med brukerinnspillet Legemiddelverket har mottatt i forbindelse med denne vurderingen der pasientens behov for tilsyn døgnet rundt for alvorlige anfall og hjelp til daglige gjøremål beskrives (se Vedlegg 1). Det er derfor trolig at det å ha omsorgsansvar for barn med Dravet syndrom kan ha innvirkning på livskvaliteten til omsorgsgiveren. Siden det kan være en gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener Legemiddelverket at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket. Legemiddelverket illustrerer derfor effekten av å inkludere nyttetap for én pårørende i en scenarionalyse.

#### Legemiddelverkets konklusjon om helsenytte/helsetap

<sup>7</sup> 'åpenbar validitet' - en form for validitet som bygger på svært enkle kriterier og vurderinger, uten inngående undersøkelser eller grundige drøftinger ([https://snl.no/face\\_validity](https://snl.no/face_validity))

Legemiddelverket legger ikke til grunn helsenytte for pårørende i grunnscenariet, men belyser helsenytte for én pårørende i scenarioanalyser, henholdsvis i hele pasientens levetid og fram til pasienten er 18 år.

Legemiddelverket har ikke validert metodikken som ligger til grunn for estimeringen av nyttevektene for pasientene med bakgrunn i det som er angitt i kapittel 1.1.3. og metodene kan ikke automatisk anvendes eller godtas i andre metodevurderinger.

## 3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

### 3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

#### Innsendt dokumentasjon

Alle legemiddelprisene, bortsett fra prisen for klobazam og diazepam, er i UCB sin innsendte grunnanalyse i henhold til gjeldende retningslinjer basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.). Klobazam, som skal gis sammen med cannabidiol, er ikke markedsført i Norge, men leger kan søke om godkjenningfritak. Det er derfor ikke fastsatt en maksimalpris for klobazam i Norge, og UCB har lagt til grunn prisen som er oppgitt på nettsidene til [Farmasiet.no](https://www.farmasiet.no).

Maksimalprisen for fenfluramin ble endret 01.07.2023. UCBs grunnanalyse som presenteres i denne rapporten er derfor oppdatert av Legemiddelverket med gjeldende pris for fenfluramin. Legemiddelverket har også oppdatert prisen for klobazam og diazepam i analysen. Tabellen under oppsummerer kostnadene for legemidlene som inngår i analysen.

I modellen beregnes kostnadene ved at pakningsprisene konverteres til en pris per mg. Det vil si at mulig svinn ikke er tatt hensyn til i analysen.

Tabell 22. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose	Kostnad pr. pakning (NOK), maks. AUP med mva.	Pris per mg (NOK /mg), uten mva.
Fenfluramin	Flaske 120 ml, Mikstur, oppløsning	2,2 mg/ ml	23 290	70,5758
Cannabidiol	Flaske 1x100 ml Mikstur, oppløsning	100 mg/ ml	15 544,9	1,2436
Klobazam	50 stk, tablett	10 mg	284	0,4544
Stiripentol	Flaske 60 stk, Kapsel, hard	500 mg	5 058,8	0,1349
Levetiracetam	Blisterpakning 100 stk,	500 mg	610	0,0098

	Tablett, filmdrasjert			
Topiramate	Boks av plast 60 stk, Tablett, filmdrasjert	200 mg	808,8	0,0539
Valproate	Boks 100 stk, Enterotablett	300 mg	188,4	0,0050
Diazepam	Tube 5x2,5 ml, Rektalvæske, oppløsning	10 mg/2,5 ml	319,8	5,1168
Midazolam	Oralsprøyte 4x2 ml, Munnvann, oppløsning	10 mg	960,8	19,2160

UCB tar i sin modell utgangspunkt i tall hentet fra Heger et al. (13) for andel pasienter som behandles samtidig med andre antiepileptika. Det er antatt at alle pasienter som behandles med cannabidiol vil bli behandlet med klobazam i henhold til gjeldende indikasjon for cannabidiol. Tabellen under oppsummerer fordelingen som legges til grunn i analysen.

Tabell 23 Komedisinering med andre antiepileptika i UCBs grunnanalyse.

Antiepileptika	Andel pasienter (%)
<b>Fenfluramin</b>	
Stiripentol	≈47 %
Klobazam	49%
Levetiracetam	21%
Topiramate	19%
Valproate	62%
<b>Cannabidiol</b>	
Klobazam	100 %
Levetiracetam	21%
Topiramate	19%
Valproate	62%

### Legemiddelverkets vurdering



Legemiddelverket har oppdatert UCB sin grunnanalyse med oppdaterte priser for fenfluramin, diazepam og klobazam. Legemiddelverket har ikke vurdert fordelingen av komedisinering med andre antiepileptika ettersom prisen for disse er lave og har liten betydning for analysen.

Legemiddelverket antar at det har liten betydning for resultatet at UCB ikke har inkludert kostnader for legemiddelsvinn i analysen. Både fenfluramin og cannabidiol kommer som mikstur i flasker med 3 måneder holdbarhet etter åpning, og eventuelt svinn antas å være omtrent tilsvarende for intervensjon og komparator.

#### **Legemiddelverkets konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator**

Legemiddelverket har oppdatert UCB sin grunnanalyse med oppdaterte priser for fenfluramin, diazepam og klobazam. Legemiddelverket har ikke vurdert fordelingen av komedisinering med andre antiepileptika.

### **3.7.2 Monitorering og oppfølging**

#### **Innsendt dokumentasjon**

Den innsendte helseøkonomiske analysen inkluderer kostnader forbundet med monitorering og oppfølging.

For pasienter som behandles med fenfluramin er det i henhold til anbefalingene i preparatomtalen (15) inkludert kostnader for ekkokardiografi:

- før behandlingsstart;
- hver sjette måned under behandling de to første årene og deretter årlig;
- ved avslutning/seponering av behandling.

Tabell 24 Kostnader for ekkokardiografi lagt til grunn i UCBs grunnanalyse

	Kostnader (NOK)	Referanse
Ekkokardiografi	1 800	Ekkokardiografi, Normaltariff for avtalespesialister 2022–2023 (30), 129i, Fullstendig ekkokardiografisk undersøkelse og samtidig dopplerundersøkelse med måling av blodstrømhastighet i hjertet og store kar, Hon: NOK 900. Cost: 2 x NOK 900

Analysen inkluderer også kostnader forbundet med rutinemessig helsesjekk og uforutsett kontakt med helsetjenesten ved akutte hendelser.

UCB har i sin analyse anslått frekvensen av rutinemessig helsesjekk basert på innspill fra klinikere som de har konsultert med. Se Tabell 25 under for årlig frekvens av kontakt med helsetjenesten og Tabell 26 for kostnadene som er benyttet i analysen.

Tabell 25 Bruk av helsetjenesten for rutinemessige helsesjekk (årlig frekvens) inkludert i UCBs grunnanalyse.

Age group	Primary care	2op doctor F2F visit	2op nurse F2F visit	Hospitalisation (elective)	Habilitation
-----------	--------------	----------------------	---------------------	----------------------------	--------------

2-3 years old	0.90	0.95	0.20	0.25	0.85
3-5 years old	0.90	0.95	0.20	0.25	0.85
5-8 years old	0.90	0.95	0.20	0.25	0.85
8-14 years old	0.90	0.95	0.20	0.25	0.85
14-18 years old	0.90	0.95	0.20	0.25	0.85
18-25 years old	1.00	0.30	0.10	0.17	0.85
25+ years old	1.00	0.30	0.10	0.17	0.85

Tabell 26 Kostnader forbundet med rutinemessig helsesjekk inkludert i UCBs grunnanalyse.

Resource	Cost (NOK)	Reference
Primary care visit	335.00	(31) Legebesøk - Allmenn
Doctor face to face visit paediatric	736.00	(31) Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmenntidning)
Nurse face to face visit paediatric	536.00	(31) Sykepleier
Doctor face to face visit adult	736.00	(31) Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmenntidning)
Nurse face to face visit adult	536.00	(31) Sykepleier
Hospitalisation (elective) paediatric	18,708	(31) Liggedøgn – Generelt
Hospitalisation (elective) adult	18,708	(31) Liggedøgn - Generelt
Habilitation	1,632.20	(32) DRG: 8620; Poliklinisk rehabilitering; Kostandsvekt: 0.035; Cost per DGR: NOK 46,806

Uforutsett kontakt med helsetjenesten ved akutte hendelser er antatt å ha en korrelasjon til anfallsfrekvens. Pasienten er kategorisert i hver syklus basert på predefinerte kategorier for høy, medium lav anfallsfrekvens (se Tabell 27).

Tabell 27 Anfallsfrekvens-kategorier i UCB sin grunnanalyse (33).

Frequency	Average seizures per month	
	2-17 years old	18+ years old
High (minimum number of seizures/month)	7.33	13.4
Medium	>1.5, <7.33	>1.27, <13.4

Frequency	Average seizures per month	
	2-17 years old	18+ years old
Low (Maximum number of seizures/month)	1.5	1.27

UCB beregner for hver av kategoriene en antatt ressursbruk og kostnader for en syklus (28 dager). Kilder og antagelser lagt til grunn for UCB sine beregninger er presentert i Appendiks 3.

### Legemiddelverkets vurdering

#### Legemiddelverkets konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadene for oppfølging og monitorering i analysen fra UCB ettersom disse vurderes å ha liten betydning for resultatet av denne metodevurderingen totalt sett. UCBS estimeringer av disse kostnadene beholdes.

### 3.7.3 Øvrige kostnader

#### Innsendt dokumentasjon

I den innsendte helseøkonomiske analysen er det inkludert en transportkostnad på NOK 751 knyttet til reiser til og fra helsetjenesten for pasienten og en omsorgsperson/pårørende. Kostnaden er hentet fra Legemiddelverkets enehetskostnadsdatabase.

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke vurdert hvordan kostnaden er modellert i analysen ettersom denne kostnaden har liten betydning for resultatet av analysen.

#### Legemiddelverkets konklusjon om øvrige kostnader

Legemiddelverket har ikke vurdert inkludering av kostnader forbundet med transport for pasient og pårørende, ettersom denne kostnaden har liten betydning for resultatet i analysen

## 4 Analyseresultater

### 4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

#### 4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 28. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i UCB sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Fenfluramin	Cannabidiol	Differanse
Totalt kostnader (NOK)	<b>3 027 726</b>	<b>2 691 509</b>	<b>336 217</b>
Legemiddelkostnader (intervensjon/komparator)*	1 656 375	1 304 182	352 193
Totalt QALYs	<b>23,82</b>	<b>23,40</b>	<b>0,43</b>
Pasient	8,11	8,00	0,11
Pårørende	15,71	15,40	0,31
Totalt leveår	<b>20,60</b>	<b>20,38</b>	<b>0,22</b>
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			<b>787 936</b>
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			<b>1 551 957</b>

\*Gjennomsnitt beregnet fra simuleringene

#### 4.1.2 Legemiddelverkets analyser

Basert på Legemiddelverkets vurderinger gjennom rapporten, mener Legemiddelverket at det er knyttet svært stor usikkerhet til metodikk, antagelser og flere sentrale parametere i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse som anført i kapittel 1.1.3.

Legemiddelverket har endret følgende variabler:

- Aldersfordeling ved behandlingsstart
- Dosering av fenfluramin

Følgende punkter er også endret da klinisk plausibilitet ikke kunne vurderes:

- Virkning på pårørendes helse relaterte livskvalitet er ikke inkludert
- Effekt av behandling med fenfluramin og cannabidiol på SUDEP er ikke tatt med

Basert på disse endringene presenterer Legemiddelverket en analyse som en form for grunnscenario i Tabell 29.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i UCB sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 29. Enkeltvis virkning på IKER av endringene Legemiddelverket gjør i UCB sin grunnanalyse, og som inngår i Legemiddelverkets grunnscenario. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	UCB sin grunnanalyse	Legemiddelverkets grunnscenario	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i UCB sin grunnanalyse				787 936
Aldersfordeling ved behandlingsstart	2-5 år: 7 % 6-11 år: 26 % 12-17 år: 12 % 18-34 år: 55 %	2-5 år: 27 % 6-11 år: 40 % 12-17 år: 30 % 18-34 år: 3 %	3.3.4	1 334 093 (+ 546 156)
Dosering fenfluramin	uten stiripentol: 0,44 mg/kg/døgn  med stiripentol: 0,32 mg/kg/døgn	uten stiripentol: 0,70 mg/kg/døgn  med stiripentol: 0,40 mg/kg/døgn	3.4.3	1 020 826 (+ 293 562)
Pårørendes helserelaterte livskvalitet	Inkludert	Ekskludert	3.6.3	2 935 162 (+ 2 147 225)
Effekt av behandling på SUDEP	Inkludert	Ekskludert	3.6.1.3	1 653 084 (+ 865 147) Inkr LY: 0

Legemiddelverket har utført analysene med utgangspunkt i UCB sin innsendte helseøkonomiske modell. Dette betyr ikke at Legemiddelverket har akseptert UCB sin grunnanalyse eller innsendt helseøkonomiske modell. Modellen med input og antagelser er ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.

Tabell 30 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets grunnscenario (inkluderer antagelser). Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Fenfluramin	Cannabidiol	Differanse
Totale kostnader (NOK) Legemiddelkostnader*	<b>3 129 049</b> 1 718 466	<b>2 450 092</b> 1 009 138	<b>678 957</b> 709 328
Totale QALYs Totale leveår	<b>9,41</b> <b>25,33</b>	<b>9,37</b> <b>25,33</b>	<b>0,04</b> <b>0</b>
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			<b>18 900 275</b>

Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			-
------------------------------------	--	--	---

\*Gjennomsnitt beregnet fra simuleringene

**Tillegg 14-12-2023:** Legemiddelverket har gjentatte ganger bedt UCB om å klargjøre hvilken dosering av cannabidiol som ligger til grunn for estimering av relativ effekt av fenfluramin versus cannabidiol. Den 14-12-2023 svarer UCB at 12 mg/kg/døgn cannabidiol ligger til grunn for relativ effekt, mens 15 mg/kg/døgn cannabidiol ligger til grunn for beregning av kostnader i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket mener at dette er problematisk siden det kan bety at legemiddelkostnaden for cannabidiol er overestimert i analysen, eller at effekten av cannabidiol er underestimert. IKER øker til **25 millioner NOK/QALY** i et grunnscenarier der doseringen av cannabidiol er endret til doseringen som ligger til grunn for relativ effekt (12 mg/kg/døgn). Dette vil også påvirke resultatene av scenarioranalysene, se kapittel 4.1.2.1. Av hensyn til tidsbruk har Legemiddelverket ikke oppdatert grunnscenarieret og scenarioranalysene siden estimert nytte og metodevurderingens konklusjon ikke endres av dette.

#### 4.1.2.1 Analyser av usikkerhet

Legemiddelverket har utforsket usikkerheten av ytterlige variabler gjennom flere scenarioranalyser. Analysene er utført med utgangspunkt i Legemiddelverkets grunnscenarier. Endringer i forutsetningene som er gjort i forhold til Legemiddelverket grunnscenarier er vist i Tabell 31 enkeltvis og ikke aggregert.

Tabell 31 Scenarioranalyser på Legemiddelverket grunnscenarier basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning		Legemiddelverkets grunnscenarier	Scenarior- analyse	IKER i scenarioranalyse (± endring) (NOK)	Vunnet QALY (± endring) Vunnet leveår (± endring)
IKER i Legemiddelverkets grunnscenarier				18 900 275	0,04 0
1	Relativ effekt (ITC % reduksjon anfallsfrekvens)	Fenfluramin 0,4 mg: 53,29% Fenfluramin 0,7 mg: 61,67%	Fenfluramin 0,4 mg: 67,19% Fenfluramin 0,7 mg: 72,87%	12 210 160 (-6 690 115)	0,06 (+0,02) 0 (-)
2	Relativ effekt (ITC % reduksjon anfallsfrekvens)	Fenfluramin 0,4 mg: 53,29% Fenfluramin 0,7 mg: 61,67%	Fenfluramin 0,4 mg: 35,45% Fenfluramin 0,7 mg: 47,49%	54 875 080 (+35 974 805)	0,01 (-0,03) 0 (-)
3	Relativ effekt (ITC % reduksjon anfallsfrekvens)	Cannabidiol 15 mg: 38,41%	Cannabidiol 15 mg: 53,06%	39 964 050 (+21 063 775)	0,02 (-0,02) 0 (-)
4	Relativ effekt (ITC % reduksjon anfallsfrekvens)	Cannabidiol 15 mg: 38,41%	Cannabidiol 15 mg: 18,935%	11 193 069 (-7 707 206)	0,06 (+0,02) 0

					(-)
5	Relativ effekt (% reduksjon anfallsdager)	Fenfluramin :75,8%	Fenfluramin: 75,8% +10%	15 266 245 (-3 634 031)	0,04 (0) 0 (-)
6	Relativ effekt (% reduksjon anfallsdager)	Fenfluramin: 75,8%	Fenfluramin: 75,8% -10%	24 243 384 (+5 343 109)	0,03 (-0,01) 0 (-)
7	Relativ effekt (% reduksjon anfallsdager)	Cannabidiol: 75,8%	Cannabidiol: 75,8% +10%	22 223 763 (+3 323 488)	0,04 (0) 0 (-)
8	Relativ effekt (% reduksjon anfallsdager)	Cannabidiol: 75,8%	Cannabidiol: 75,8% -10%	16 517 964 (-2 382 311)	0,03 (-0,01) 0 (-)
9	Nyttevekter pårørende	Ekskludert	Nyttevekter for 1 pårørende inkludert i hele pasientens levetid	5 463 546 (-13 436 729)	0,12 (+0,08) 0 (-)
10	Nyttevekter pårørende	Ekskludert	Nyttevekter for 1 pårørende inkludert til pasienten er 18 år	6 798 821 (-12 101 454)	0,10 (+0,06) 0 (-)
11	Effekt av behandling på SUDEP	Ekskludert	Inkludert	7 760 575 (-11 139 701)	0,09 (+0,05) 0,16 (+0,16)
12	Dosering cannabidiol	15 mg/kg/døgn	10 mg/kg/døgn	28 264 146 (+9 363 871)	0,04 (-) 0 (-)
13	Aldersfordeling ved behandlingsstart	2-5 år: 27 % 6-11 år: 40 % 12-17 år: 30 % 18-34 år: 3 %	2-5 år: 20 % 6-11 år: 18 % 12-17 år: 17 % 18-34 år: 45 %	13 099 547 (-5 800 728)	0,03 (-0,01) 0 (-)

#### Beskrivelse av scenarioanalyser:

Scenarioanalysene 1-4 i tabellen over viser hvordan IKER endres ved å endre relativ effekt innenfor de 95 % kredibilitetsintervall som er framkommet gjennom Bayesianske nettverksmetaanalyser. Dette er plausible fullt mulige estimater på relativ effekt fordi et kredibilitetsintervall indikerer at det er 95 % sannsynlig at den sanne effekten ligger innenfor intervallet. IKER øker med inntil 36 millioner NOK eller reduseres med inntil 8 millioner NOK når relativ effekt varieres innenfor disse intervallene. De store endringene i IKER skyldes i hovedsak endringer i inkrementell QALY-gevinst.

Endringen av effektestimateret reduksjons i anfallsdager av fenfluramin reduserer IKER med 3 millioner NOK ved 10% økning av effektestimateret og en økning på 5 millioner NOK ved 10% reduksjon av effektestimateret (scenario 5-6). Videre viser scenarioanalysene at  $\pm 10\%$  endring av effektestimateret reduksjons i anfallsdager av cannabidiol har et utslag på IKER på +3 millioner NOK ved 10 % økning av effektestimateret og -2 millioner NOK ved reduksjon av effektestimateret (scenario 7-8).

Inklusjon av nyttevekter for en pårørende (scenario 9-10) reduserer IKER med 13 millioner NOK. Det ser ut til at det er de første 18 årene at mesteparten av helsenytten for pårørende genereres fordi å inkludere en pårørende fram til 18 år og ingen etter 18 år gir liten endring i forhold (12 millioner NOK nedgang i IKER). Modellen estimerer mesteparten av QALY-gevinsten gjennom nytte for pårørende og derfor vil endring av antall pårørende påvirke inkrementell QALY-gevinst og dermed IKER i stor grad.

Hvis effekt av fenfluramin og cannabidiol på SUDEP inkluderes, reduserer IKER med 11 millioner NOK (scenario 11). Endringen i IKER skyldes i all hovedsak reduserte kostnader og økt overlevelse i form av LY.

Endringen av cannabidiol-dosering fra 15/mg/kg/døgn i Legemiddelverkets grunnsenario til den doseringen som angis å være mest vanlig i norsk klinisk praksis (10 mg/kg/døgn) gir reduserte komparatorkostnader og 9 millioner NOK økning i IKER (scenario 12).

Endring av aldersfordeling til å samsvare med norsk populasjon (45 % voksne) basert på tall fra Heger et al (13), reduserer forskjellen i kostnad mellom behandling av fenfluramin og cannabidiol og senker IKER rundt 6 millioner NOK (scenario 13).

#### **4.1.2.2 Oppsummering av Legemiddelverkets analyser**

QALY-gevinsten er 0,04 (tilsvarer om lag 15 «gode dager») for fenfluramin sammenlignet med cannabidiol i Legemiddelverkets grunnsenario. Siden IKER er en ratio, vil en så lav QALY-gevinst (nevneren i brøken) gi svært høy IKER. Videre vil IKER være svært sensitiv for selv de minste endringer i både merkostnad og QALY-gevinst. Legemiddelverket har utforsket usikkerheten gjennom flere scenarioanalyser. Relativ effekt er endret innenfor 95 % kredibilitetsintervallene (CrI) som er framkommet gjennom de Bayesianske nettverksmetaanalysene. Det er 95 % sannsynlig at den relative effekten ligger innenfor disse intervallene. Andre parametere og forutsetninger som er utforsket er nyttevekter for pårørende, effekt av behandling på SUDEP, dosering av cannabidiol og aldersfordeling ved behandlingsstart. I disse scenarioanalysene varierer IKER mellom om lag 5 millioner NOK og 55 millioner NOK per QALY (se også tekst i blå boks). QALY-gevinsten varierer mellom 0,01 – 0,09.

Legemiddelverket vurderer at den kliniske dokumentasjonen og helseøkonomiske modellen som UCB har levert er av lav kvalitet. Resultatene av Legemiddelverkets scenarioanalyser viser en svært beskjeden og



usikker mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol. Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol.

## 4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden.

Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

UCB har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på om lag 43 QALY (se tabell x) for den aktuelle pasientpopulasjonen. Dette ligger i samme sjiktet som APT intervallet på 34-49 QALY estimert i tidligere metodevurderingen av cannabidiol for den samme pasientpopulasjonen (ID2018\_081). Legemiddelverket har ikke nærmere vurdert UCBs sine beregninger av APT ettersom den innsendte helseøkonomiske modellen ikke har blitt fullstendig validert og derfor ikke kan benyttes for å beregne APT.

Tabell 32. UCBs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	18
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	54,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	11,7
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>43,2</b>

## 5 Budsjettberegninger

Legemiddelverket har utført en forenklet budsjettberegning av en eventuell innføring av fenfluramin. Beregningene presentert under tar kun hensyn til de totale legemiddelkostnadene (maksimal AUP, inkludert mva.) for behandling med fenfluramin og cannabidiol for det første behandlingsåret (de første 365 dagene).

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

### 5.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling med fenfluramin ved Dravet syndrom i Norge

Ifølge medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert med opplyser at det per i dag er registrert 71 pasienter med Dravet syndrom i Norge. De forteller også at det sannsynligvis er en underrapportering, og at det reelle antallet kan være nærmere 100 pasienter. Av den totale pasientpopulasjonen anslår fagekspertene at det vil årlig tilkomme rundt 20-40 pasienter aktuelle for behandling med fenfluramin. Det tenkes at mange av de yngre pasientene vil få tilbud om behandling med fenfluramin dersom legemiddelet blir innført (om lag 20 pasienter).

Basert på innspill fra medisinske fagekspertene legger Legemiddelverket til grunn et pasientestimat på 40 pasienter årlig hvorav 20 er yngre (<18 år) og 20 er voksne (≥18 år). Det antas i analysen at alle 40 pasientene endrer behandling fra cannabidiol til fenfluramin dersom fenfluramin blir innført. I tillegg antas det at 47% av de som behandles med fenfluramin behandles i kombinasjon med stiripentol.

### 5.2 Estimat av årlig legemiddelkostnad

Beregningene presentert under tar kun hensyn til de totale legemiddelkostnadene (maksimal AUP, inkludert mva.) for behandling med fenfluramin og cannabidiol for det første behandlingsåret (de første 365 dagene). Det tas ikke hensyn til seponering av behandling i analysen.

Legemiddelprisene som legges til grunn i analysen er basert på kostnad per mg (se Tabell 22) med mva. Øvrige kostnader er ikke inkludert i beregningene.

Tatt i betraktning at den gjennomsnittlige doseringen av fenfluramin og cannabidiol i pasientpopulasjonen er ukjent, har Legemiddelverket lagt til grunn den samme doseringen som i Legemiddelverkets grunnszenario (se kapittel 3.4 Intervensjon og 3.5 Komparator). Maksimal anbefalt dose fra preparatomtalen er også tatt hensyn til der dette er relevant.

Fagekspertene som Legemiddelverket har konsultert oppgir at anbefalt dosering av cannabidiol i preparatomtalen følges i norsk klinisk praksis og at det sjeldent brukes høyere doser enn 10 mg/kg/døgn grunnet behandlingsrelaterte bivirkninger. Doseringen av cannabidiol som ligger til grunn for analysen (15 mg/kg/døgn) er derfor trolig høyere enn det som brukes klinisk praksis. Høyere gjennomsnittsdosering kan overestimere kostnadene ved behandling med cannabidiol.

Beregningene differensierer også mellom kroppsvekt i den yngre (<18 år) og eldre (≥18 år) pasientpopulasjonen. For den yngre pasientpopulasjonen har Legemiddelverket benyttet gjennomsnittlig kroppsvekt fra Studie 1 og Studie 2 på 33 kg, og for den eldre (>18 år) pasientpopulasjonen gjennomsnittlig kroppsvekt på 80 kg basert på tall fra den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020 av Folkehelseinstituttet (34).

I tabellen under presenteres legemiddelkostnadene per pasient for behandling med fenfluramin og cannabidiol for det første behandlingsåret.

Tabell 33 Årlige legemiddelkostnader per pasient (maks AUP, med mva).

Behandling	Årlige kostnader per pasient (<18 år) NOK	Årlige kostnader per pasient (≥18 år) NOK
Fenfluramin (uten stiripentol)	744 000	837 000
Fenfluramin (med stiripentol)	425 000	547 000
Cannabidiol	281 000	681 000

### 5.3 Budsjettkonsekvenser

I Tabell 34 presenteres forenklet beregning av virkningene for sykehusenes legemiddelbudsjett, for behandling av Dravet syndrom hos pasienter som dekkes av indikasjonsordlyden, dersom fenfluramin innføres. Innføringen av fenfluramin har en samlet budsjettvirkning på om lag 6,7 millioner NOK (basert på maksimal AUP med mva.) for spesialisttjenestens legemiddelbudsjett. Hvis dosering av cannabidiol er lavere i klinisk praksis enn det som er lagt til grunn i disse budsjettberegningene, vil budsjettkonsekvensene kunne være høyere.

Tabell 34 Budsjettvirkning for sykehusene legemiddelbudsjett for et behandlings år

Behandling	Totale årlige kostnader (<18 år) NOK	Totale årlige kostnader (≥18 år) NOK	SUM NOK
Fenfluramin (uten stiripentol)	7,9 millioner	8,9 millioner	16,8 millioner
Fenfluramin (med stiripentol)	4,0 millioner	5,1 millioner	9,1 millioner

Cannabidiol	5,6 millioner	13,6 millioner	19,2 millioner
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	6,3 millioner	0,4 millioner	6,7 millioner

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 15-12-2023

Anette Grøvan  
Enhetsleder

Angelika Politi  
Hana Mikami Salyga  
Kirsti Hjelme  
Randi Krontveit  
Saksutredere

## Referanser

1. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Fintepla - EPAR - Public Assessment Report 2021 [sist oppdatert 29.04.2021] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
2. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10216):2243-54.
3. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2020;77(3):300-8.
4. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Epidyolex - Preparatomtale 2019 [sist oppdatert 21.02.2023] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_no.pdf)].
5. Statens Legemiddelverk. ID2018\_081 Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre. 2021 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018\\_081\\_Cannabidiol\\_Epidyolex\\_Adjuvant%20kombinasjonsbehandling%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_081_Cannabidiol_Epidyolex_Adjuvant%20kombinasjonsbehandling%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf)].
6. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Epidyolex - EPAR - Public Assessment Report 2019 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/epidyolex-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
7. Spesialsykehus for epilepsi (SSE); Oslo universitetssykehus; Helsedirektoratet. Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi 2019 [Available from: <https://epilepsibehandling.no/index.php?action=chapter&item=9AUr2zrE>].
8. Nye Metoder. ID2018\_081 Cannabidiol (Epidyolex) 17.01.2022 [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/cannabidiol-epidyolex>].
9. Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, Devinsky O, Ceulemans B, Lagae L, et al. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021;93:154-9.
10. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(21):2011-20.
11. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral cannabidiol vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*. 2020;77(5):613-21.
12. Selvarajah A, Zulfiqar-Ali Q, Marques P, Rong M, Andrade DM. A systematic review of adults with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021;87:39-45.
13. Heger K, Lund C, Larsen Burns M, Bjørnvold M, Sætre E, Johannessen SI, et al. A retrospective review of changes and challenges in the use of antiseizure medicines in Dravet syndrome in Norway. *Epilepsia Open*. 2020;5(3):432-41.
14. Nettdoktor. Jenters og gutters høyde og vekt i forhold til alder 2022 [Available from: <https://www.nettdoktor.no/helseraad/fakta/guttervektstabell.php>, .

15. Det Europeiske Legemiddelbyrået. Fintepla - Preparatomtale 2021 [sist oppdatert 07.02.2023] [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_no.pdf)].
16. Aras LM, Isla J, Mingorance-Le Meur A. The European patient with Dravet syndrome: results from a parent-reported survey on antiepileptic drug use in the European population with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2015;44:104-9.
17. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long - term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open - label extension study. *Epilepsia.* 2020;61(11):2396-404.
18. Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, Polster T, Klotz KA, Muhle H, et al. Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: compassionate use program in Germany. *Epilepsia.* 2021;62(10):2518-27.
19. Guerrini R, Specchio N, Aledo - Serrano Á, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real - world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open.* 2022;7(4):578-87.
20. Wijnen B, Armstrong N, Ramaekers B, Witlox W, Westwood M, Fayter D, et al. Cannabidiol for Adjuvant Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics.* 2020;38(10):1043-53.
21. Desai I et al. K Northwest Profile of Epidyolex use for Refractory Seizures in Children (Poster). 2021.
22. D'Onofrio G, Kuchenbuch M, Camus H-L, Desnoux B, Staath V, Napuri S, et al. Slow titration of cannabidiol add-on in drug-resistant epilepsies can improve safety with maintained efficacy in an open-label study. *Frontiers in Neurology.* 2020:829.
23. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nabbout R, Sanchez - Carpintero R, Shiloh - Malawsky Y, et al. Add - on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long - term open - label extension trial. *Epilepsia.* 2021;62(10):2505-17.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Resolution of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Cannabidiol - Reassessment after expiry of the deadline (Dravet-Syndrome, ≥ 2 years, combination with Clobazam) 2021 [Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4789/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Cannabidiol%28Dravet%29\\_D-595\\_EN.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4789/2021-04-15_AM-RL-XII_Cannabidiol%28Dravet%29_D-595_EN.pdf)].
25. Linley W, Schwenkglens M, Hawkins N, Toward T. Comparative effectiveness of fenfluramine versus cannabidiol in their licensed indications for the treatment of seizures in Dravet Syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *medRxiv.* 2022:2022.07.01.22277155.
26. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet.* 1999;353(9156):888-93.
27. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy research.* 2016;128:43-7.
28. Khan KA, Petrou S, Rivero-Arias O, Walters SJ, Boyle SE. Mapping EQ-5D Utility Scores from the PedsQL™ Generic Core Scales. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(7):693-706.

29. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*. 2012;15(5):708-15.
30. Den norske legeforening. Normaltariff for avtalespesialister 2022–2023 2022 [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/asset/pdf/Avtalespesialister-2022-2023.pdf>].
31. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase V1.3 (16.08.2022) 2022 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
32. Helsedirektoratet. DRG-liste 2022 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>].
33. Aquarius Population Health. Care Pathway Mapping for Dravet Syndrome (DS) Patients in England [Available from: <https://aquariusph.com/project-tag/patient-pathways/>].
34. Folkehelseinstituttet. Resultater fra den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020 - Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapporing. 2021.
35. Vestre Viken HF. Ambulance costs provided by Controller PHT.
36. Statistics Norway. 09556: Ambulansetjenesten. Antall ambulanser, beredskapstimer, oppdrag og kjørte kilometer, etter helseforetak 2011 - 2021 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/09556/>].



## Appendiks 1: Litteratursøk

### Bakgrunn/formål for søket

UCB utførte et systematisk litteratursøk som hadde som formål å identifisere og evaluere eksisterende kliniske data fra både publisert og grå litteratur om effekten og sikkerheten av fenfluramin som tilleggshandling av anfall hos pasienter med Dravet syndrom (DS). I tillegg ble det undersøkt om det finnes kliniske data for tilleggsterapier anbefalt fra NICE og SMC (Scottish Medicines Consortium), slik at det kunne utforskes om en indirekte behandlingssammenligning (ITC) mellom fenfluramin og relevante komparatorer eventuelt kunne gjennomføres. Innledende søk ble utført 28. juni 2020, og deretter oppdatert 30. november 2021.

### Kilder

Kilder brukt i søket var:

- Databaser
  - o EMBASE® og MEDLINE® via <https://www.embase.com/> (Elsevier)
  - o PubMed via <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
  - o Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (som dekker kliniske studier indeksert i EMBASE, PubMed, CINAHL, Clinical trials.gov og WHO International Clinical Trials Registry Platform), via <https://www.cochranelibrary.com/>
  - o Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) via <https://www.cochranelibrary.com>
- Grå litteratur
  - o Sammendrag fra konferanser, årsmøter og kongresser fra flere faglige foreninger som listes opp i EMBASE ble søkt. Sammendrag fra konferanser fra American Epilepsy Society (AES) ble søkt i tillegg.
  - o Manuelle søk i nettsidene til HTA-organisasjoner ble gjennomført for å identifisere eventuelle HTA-rapporter om behandlinger for Dravet syndrom med mulig supplerende RCT-data som ikke var tilgjengelig i publisert litteratur.
- Andre kilder

Referanselister i de relevante systematiske oversiktene som ble identifisert ble søkt for artikler.

### Søkestrategi/søkestreng

Søkestrengen spesifiserte sykdom og studiedesign (RCT). Søket var begrenset til engelsk språk.

### Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS).

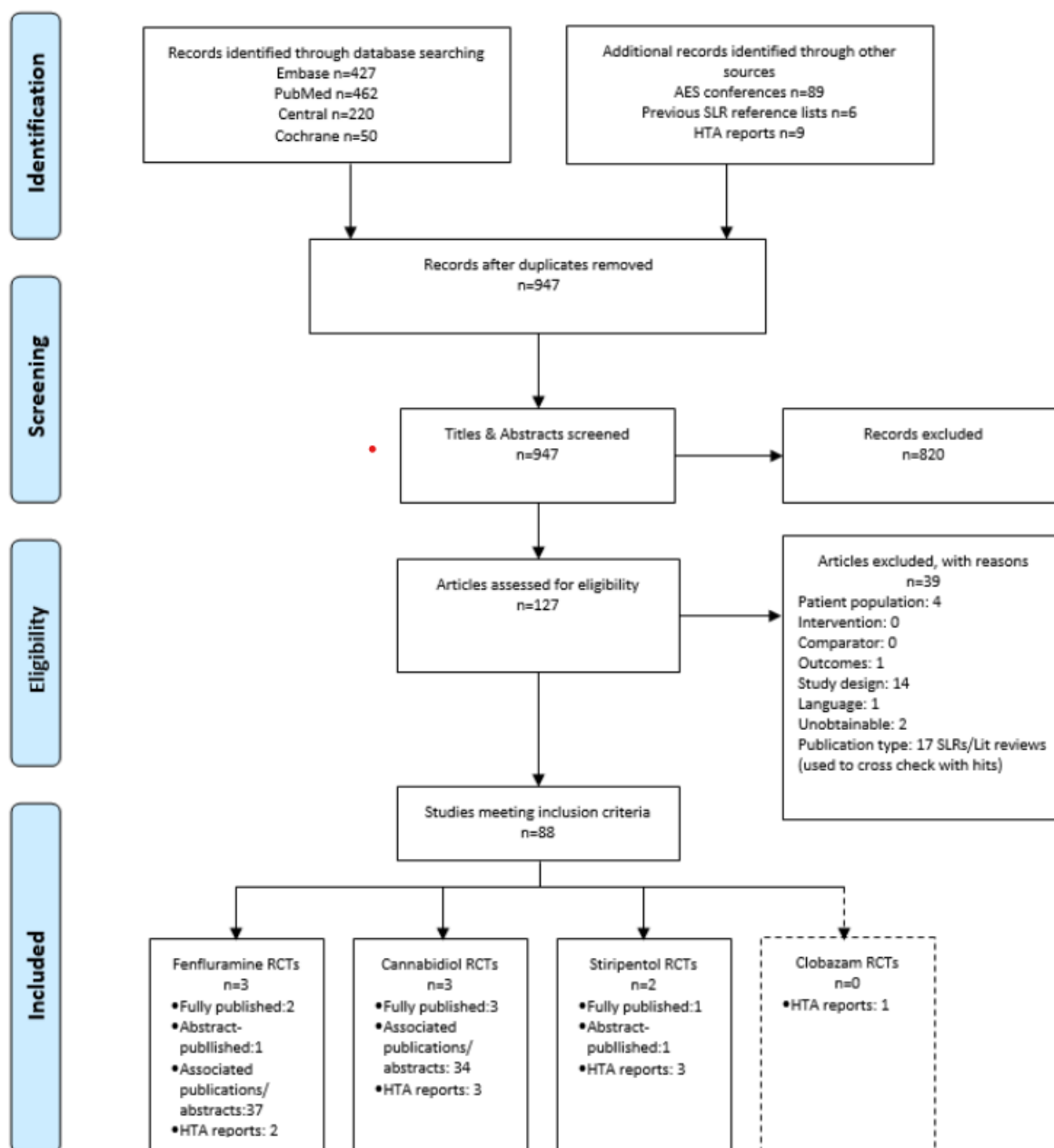
Tabellen under viser PICO benyttet i videre seleksjon av relevante artikler.

Tabell 35. PICO-baserte inklusjonskriterier.

Inclusion criteria	
Population	<ul style="list-style-type: none"> <li>All patients with a defined clinical diagnosis of Dravet syndrome (with or without confirmed SCN1A mutation), irrespective of age.</li> <li>If studies include mixed populations of patients, only those reporting results separately for Dravet syndrome patients will be included</li> </ul>
Intervention(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenfluramine (synonym: ZX008) at a dose of 0.2 mg/kg per day, 0.7 mg/kg/day, or 0.4 mg/kg/day if co-administered with stiripentol, given as an add-on therapy to standard of care AEDs. This will include fenfluramine as the hydrochloride salt at doses of 0.2 mg/kg/day, 0.8mg/kg/day, or 0.5 mg/kg/day if co-administered with stiripentol.</li> </ul> <p>In addition, add-on therapies to standard of care AEDs recommended by NICE or SMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Clobazam</li> <li>Stiripentol at doses up to 50mg/kg/day</li> <li>Cannabidiol (synonym: GWP42003-P) in the form of the highly purified cannabidiol used in the Epidyolex/Epidiolex formulation, at doses of up to 10mg/kg/day or 20mg/kg/day</li> </ul>
Comparator(s)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any active pharmacological comparator used as add-on therapy to standard of care AEDs</li> <li>Placebo/standard of care AEDs</li> </ul>
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any outcome measure that aligns to the following measurements of clinical effectiveness or adverse events/tolerability of AEDs in the management of seizures in DS:</li> <li>Convulsive seizure frequency</li> <li>Change in convulsive seizure frequency from baseline</li> <li>Responder rate (&gt;25%, &gt;50%, &gt;75% reduction in convulsive seizure frequency)</li> <li>Seizure freedom</li> <li>Seizure duration</li> <li>Change in other impairments (e.g., cognitive, motor, speech/language)</li> <li>QoL</li> <li>Adverse effects &amp; tolerability</li> </ul>
Study design	<ul style="list-style-type: none"> <li>Open-label or blinded RCTs – including re-analyses of RCTs</li> <li>Open-label extension (OLE) studies of RCTs</li> <li>Systematic literature reviews – for background information and reference checking only</li> <li>HTA reports - for additional RCT evidence not presented in publications</li> </ul>
Geographic coverage	<ul style="list-style-type: none"> <li>Any geographic location</li> </ul>
Exclusions	<ul style="list-style-type: none"> <li>(Systematic reviews and meta-analyses will be used for background information and reference checking only)</li> <li>(Articles only available as abstracts will be used for background information, will be listed as associated publications but will not be fully extracted unless the abstract is the only available publication of an RCT)</li> <li>(Non-English language publications)</li> </ul>

## Seleksjon av studier

PRISMA flytskjemaet under illustrerer screening og seleksjonsprosessen.



Figur 5. PRISMA diagram for litteratursøket.

## Inkluderte studier

Søket var vidt med hensyn på komparatorer. UCB inkluderte tre studier med fenfluramin (Studie 1,2 og 3), to studier med stiripentol (STILCO France and STILCO Italy) og tre studier med cannabidiol (GWPCARE1 del A, GWPCARE1del B og GWPCARE2).

Ekskluderte studier ble også dokumentert.

## Kvalitetsvurdering – ROB vurdering

Risiko for bias ble vurdert ved hjelp av 'Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care' (University of York Centre for Reviews and Dissemination).

**Legemiddelverkets vurdering**

Litteratursøket er eldre enn 6 måneder og burde vært oppdatert. Legemiddelverket vurderer at relevante studier er inkludert og har ikke etterspurt oppdatering. PICO er relevant for metodevurderingen. Studiene av fenfluramin og cannabidiol som inngår videre i nettverksmetaanalyser ble vurdere å ha lav risiko for bias og være sammenliknbare, se oversiktstabeller i Appendiks 2.

## Appendiks 2: Evidenssyntese

Tabellene under sammenlikner studiedesign og pasientkarakteristika for studiene inkludert i evidenssyntesen til UCB. Studiene av fenfluramin (Studie 1 og Studie 2) samt cannabidiolstudiene GWPCARE 1 og GWPCARE 2 er inkludert i netterverksmetaanalyser for å estimere relativ effekt mellom fenfluramin og cannabidiol.

Table 1. Comparability of study designs, eligibility criteria

and endpoint assessment.

	Study							
	Fenfluramine Study 1	Fenfluramine Study 2	Fenfluramine Study 3	Stiripentol STICLO-France	Stiripentol STICLO-Italy	Cannabidiol GWPCARE1 Part A	Cannabidiol GWPCARE1 Part B	Cannabidiol GWPCARE2
<b>Intervention and comparator</b>	FFA 0.7mg/kg/day (max. 26mg/day) or FFA 0.2mg/kg/day or placebo	FFA 0.4mg/kg/day (max. 17mg/day) or placebo	FFA 0.7mg/kg/day (max. 26mg/day) or FFA 0.2mg/kg/day or placebo	STP 50mg/kg/day or placebo	STP 50mg/kg/day or placebo	CBD 5mg/kg/day or CBD 10mg/kg/day or CBD 20mg/kg/day or placebo	CBD 20mg/kg/day or placebo	CBD 10mg/kg/day or CBD 20mg/kg/day pr placebo
<b>Study design and size</b>	Phase 3 placebo-controlled RCT (n=119)	Phase 3 placebo-controlled RCT (n=87)	Phase 3 placebo-controlled RCT (n=143)	Placebo-controlled RCT (n=41)	Placebo-controlled RCT (n=23)	Placebo-controlled RCT (n=34)	Phase 3 placebo-controlled RCT (n=120 in whole trial, but n=78 in the licensed subpopulation taking CLB)	Phase 3 placebo-controlled RCT (n=198 in the whole trial, but n=126 in the licensed subpopulation taking CLB)
<b>Year(s) of conduct</b>	2016–2018	2016–2018	2016-2020	1996-1998	1999-2000	2014-2015	2015	2015–2018
<b>Study and treatment duration</b>	6-week baseline, 2-week titration + 12-week maintenance	6-week baseline, 3-week titration + 12-week maintenance	6-week baseline, 2-week titration + 12-week maintenance	1 month baseline, 2 months treatment		4-week baseline, 3-week treatment (including titration)	4-week baseline, 2-week titration + 12-week maintenance	
<b>Eligibility</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dravet syndrome</li> <li>• 2–18 years old</li> <li>• ≥4 convulsive seizures per 4-week period during previous 12 weeks prior to screening</li> <li>• ≥6 convulsive seizures during 42-day baseline with ≥2 in first 3 weeks and ≥2 in last 3 weeks</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dravet syndrome</li> <li>• 2–18 years old</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dravet syndrome</li> <li>• 3–18 years old</li> <li>• ≥4 generalised clonic or tonic-clonic seizures per month during baseline</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dravet syndrome</li> <li>• 4-10 years old</li> <li>• &lt;4 convulsive seizures during 4 week baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dravet syndrome</li> <li>• 2–18 years old</li> <li>• ≥4 convulsive seizures during 28-day baseline</li> </ul>	

	Study							
	Fenfluramine Study 1	Fenfluramine Study 2	Fenfluramine Study 3	Stiripentol STICLO-France	Stiripentol STICLO-Italy	Cannabidiol GWPCARE1 Part A	Cannabidiol GWPCARE1 Part B	Cannabidiol GWPCARE2 [8]
<b>Background medication</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No STP in the 21 days prior to screening</li> <li>• One or more stable AEDs</li> <li>• All other medications or interventions must be stable for <math>\geq 4</math> weeks prior to screening and are expected to remain stable throughout the study</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receiving stable dose of CLB, and/or VPA, and 100% STP</li> <li>• All medications or interventions for epilepsy must be stable for <math>\geq 4</math> weeks prior to screening and are expected to remain stable throughout the study</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No STP in the 21 days prior to screening</li> <li>• One or more stable AEDs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100% receiving VPA + CLB</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• One or more stable AEDs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• One or more stable AEDs</li> <li>• All medications or interventions must be stable for <math>\geq 4</math> weeks prior to screening and are expected to remain stable throughout the study</li> </ul>	
<b>Endpoints</b>								
<b>Convulsive seizure definition</b>	Generalised tonic-clonic, tonic, clonic, tonic-atonic, hemiclonic, and focal seizures with an observable motor component		NS	Generalised clonic or tonic-clonic		Tonic, clonic, tonic-clonic or atonic		

<b>Reduction in convulsive seizures</b>	% change in CSF between baseline and T+M periods (per 28 days) (primary endpoint) Parametric assessment of % reduction from baseline in convulsive seizure frequency per 28 days compared with placebo (i.e. the additional reduction over placebo)			% change from baseline in CSF after 1 <sup>st</sup> month and after 2 <sup>nd</sup> month of treatment period compared with baseline (secondary endpoint) <b>No assessment through whole treatment period</b>		NR	% change in CSF between baseline and T+M periods (per 28 days) (primary endpoint) Parametric assessment of % reduction from baseline in convulsive seizure frequency per 28 days compared with placebo (i.e. the additional reduction over placebo)		
	<b>Study</b>								
	<b>Fenfluramine Study 1</b>	<b>Fenfluramine Study 2</b>	<b>Fenfluramine Study 3</b>	<b>Stiripentol STICLO-France</b>	<b>Stiripentol STICLO-Italy</b>	<b>Cannabidiol GWPCARE1 Part A</b>	<b>Cannabidiol GWPCARE1 Part B</b>	<b>Cannabidiol GWPCARE2</b>	
				<b>No parametric assessment of % reduction from baseline in convulsive seizure frequency per 28 days compared with placebo (i.e. the additional reduction over placebo)</b>					
<b>50% responder rates (proportion achieving at least 50% reduction from baseline in convulsive seizure frequency)</b>	Reported on CSF over combined T+M period (per 28 days) vs baseline (key secondary endpoint)			Reported on CSF for 2 <sup>nd</sup> month of treatment period compared with baseline (per 30 days) (primary endpoint) <b>No assessment through whole treatment period</b>		NS	Reported on CSF over combined T+M period (per 28 days) (key secondary endpoint)		
<b>Key:</b> AED, antiepileptic drug; CBD, cannabidiol; CLB, clobazam; CSF, convulsive seizure frequency; FFA, fenfluramine; NR, not reported; NS, not stated in available publication; RCT, randomized controlled trial; STP, stiripentol; T+M, titration and maintenance treatment period; VPA, valproate									



Table 2. Comparison of baseline characteristics across the fenfluramine, stiripentol and cannabidiol studies

	Study								
	Fenfluramine Study 1	Fenfluramine Study 2	Fenfluramine Study 3	Stiripentol STICLO-France	Stiripentol STICLO-Italy	Cannabidiol GWPCARE1 Part B (full population)	Cannabidiol GWPCARE2 (full population)	Cannabidiol 10mg/kg/day + Clobazam subgroup	Cannabidiol 20mg/kg/day + Clobazam subgroup
<b>N</b>	119	87	143	41	23	120 (full population)	198 (full population)	45	80
<b>Age – year (mean±SD)</b>	9.0 ±4.65	9.1 ±4.80	~9	~9.4	~9.0	9.8 ±4.8	9.3 ±4.4	9.1±4.1	9.3±4.3
<b>Sex male – no. (%)</b>	64 (54)	50 (57.5)	74 (51.7)	17 (41.5)	13 (6.5)	62 (52)	94 (47.5)	23 (51)	45 (56)
<b>BMI – kg/m2 (mean±SD)</b>	18.57 ±4.408	18.24 ±4.049	NR	NR	NR	18.7±4.6	18.7±4.3	18.9	19.0
<b>Race – no. (%)</b>									
<b>White</b>	98 (82.4)	52 (59.8)	106 (74.1)	NR	NR	94 (78.3)	176 (88.9)	NR	NR
<b>Black or African American</b>	NR	3 (3.4)	NR	NR	NR	4 (3.3)	5 (2.5)	NR	NR
<b>Asian</b>	7 (5.9)	3 (3.4)	20 (14.0)	NR	NR	1 (0.8)	5 (2.5)	NR	NR
<b>American/Alaska Native</b>	2 (1.7)	0 (0)	NR	NR	NR	NR	1 (0.5)	NR	NR
<b>Other/not reported/unknown</b>	12 (10.1)	29 (33.3)	16 (11.2)	41 (100)	23 (100)	21 (17.5)	11 (5.6)	NR	NR
<b>Region – no. (%)</b>									
<b>United States</b>	70 (58.8)	22 (25.3)	NR	0	0	72 (60)	93 (47)	22 (49)	44 (55)
<b>Rest of world</b>	49 (41.2)	65 (74.7)	NR	41 (100)	23 (100)	48 (40)	105 (53)	23 (51)	36 (45)
<b>Convulsive seizures frequency at baseline</b>									

<b>Convulsive seizures per 28 or 30 days</b>	Per 28 days:	Per 28 days:	Per 28 days:	Per 30 days:	Per 30 days:	Per 28 days:	Per 28 days:	Per 28 days:
	FFA 0.2 mg/kg/day: median 17.5 (range 4.7–623.5) FFA 0.7 mg/kg/day: median 20.7	FFA 0.4 mg/kg/day: median 14.0 (range 2.7–213.3) Placebo: median 10.7	FFA 0.2 mg/kg/day: median 18.0 (range 4.0–1464) FFA 0.7 mg/kg/day: median 13.0	STP 50mg/kg/day: median 18 (IQR 4-73) Placebo: 19 (IQR 4-76)	STP 50mg/kg/day: mean 27.4±28.6 Placebo: 33.6±28.2	CBD 20 mg/kg/day: median 12.4 (range 3.9–1717) Placebo: median 14.9 (range 3.7–718)	CBD 20 mg/kg/day: median 9.0 (range 3.9–661.2) (IQR 6, 21) CBD 10 mg/kg/day: median 13.5	GWPCARE1B: CBD 20 mg/kg/day: median 9.6 (range 3.9–661.2) GWPCARE2: CBD 10 mg/kg/day: median 13.1 (range 4.0–238.4) GWBCARE2:

	Study								
	Fenfluramine Study 1	Fenfluramine Study 2	Fenfluramine Study 3	Stiripentol STICLO-France	Stiripentol STICLO-Italy	Cannabidiol GWPCARE1 Part B (full population)	Cannabidiol GWPCARE2 (full population)	Cannabidiol 10mg/kg/day + Clobazam subgroup	Cannabidiol 20mg/kg/day + Clobazam subgroup
	(range 4.8–124.0) Placebo: median 27.3 (range 3.3–147.3)	(range 2.7–162.7)	(range 2.7–2701) Placebo: median 12.7 (range 4.0–229.3)				(range 0–467.0) (IQR 6, 31) Placebo: median 16.6 (range 3.0–770.5) (IQR 7, 51)	CBD 20 mg/kg/day: median 10.8 (range 3.9–553.5) Placebo: median 17.0 (range 3.0–448.9)	
<b>AED treatment history</b>									
<b>No. of previous AEDs</b>	NR	NR	NR	NR	NR	4.6±3.8	Median 4	Median 4	Median 4
<b>No. of concomitant AEDs</b>	Mean 2.4	Mean 3.5	NR	Mean 2.2	NR	Mean 2.9±1.0	Median 3	Median 3	Median 3
<b>Current concomitant AEDs – no. (%) pts</b>									
<b>Clobazam</b>	70 (58.8)	82 (94.3)	NR	41 (100)	23 (100)	78 (65)	126 (64)	45 (100)	80 (100)
<b>Valproate, all forms</b>	71 (59.7)	66 (75.9)	NR	41 (100)	23 (100)	71 (59)	139 (70)	30 (67)	56 (70)
<b>Stiripentol</b>	0	87 (100)	NR	0	0	51 (42)	71 (36)	17 (38)	51 (51)
<b>Levetiracetam</b>	26 (21.8)	10 (11.5)	NR	0	0	33 (28)	54 (27)	11 (24)	15 (19)

<b>Topiramate</b>	30 (25.2)	21 (24.1)	NR	0	0	31 (26)	46 (23)	8 (18)	18 (23)
<b>Key:</b> AED; antiepileptic drug; BMI, body mass index; CBD, cannabidiol; FFA, fenfluramine; NR, not reported; IQR, interquartile range; SD, standard deviation; STP, stiripentol.									

## Appendiks 3: Kostnader

Table 1. Emergency care unit costs applied in the model

Resource	Cost (NOK)	Reference
Ambulance callout	6,453.03	Kostnad pr. Oppdrag, Vestre Viken HF, Cost year 2021 (35)
Ambulance convey to hospital	15,614.94	Kostnad pr. Km (NOK 132.33), Kostnad pr. Oppdrag, Vestre Viken HF, Cost year 2021; Mean length of acute emergency ambulance convey to hospital 118 km (309,267 acute emergency calls, 36,435,617 km driven) (35, 36)
Non-admitted patient A&E	7,727.41	DRG: 980H; ØH-relaterte muskel- og skjelettilstander uten overnatting; Kostnadsvekt: 0.101; Cost per DGR: NOK 46,806 (32)
Non-elective inpatient general ward stay >1 day paediatric	18,708.00	Liggedøgn – Generelt (31)
Non-elective inpatient general ward stay 0 days paediatric	2,246.69	DRG: 901B; Poliklinisk konsultasjon vedrørende epilepsi og andre krampetilstander; Kostnadsvekt: 0.048; Cost per DGR: NOK 46,806 (32)
Non-elective inpatient general ward stay >1 day adult	18,708.00	Liggedøgn – Generelt (31)
Non-elective inpatient general ward stay 0 days adult	2.246.69	DRG: 901B; Poliklinisk konsultasjon vedrørende epilepsi og andre krampetilstander; Kostnadsvekt: 0.048; Cost per DGR: NOK 46,806 (32)
Cost ICU admission paediatrics	52,392.00	Liggedøgn – Generelt (31)
Cost ICU admission adults	52,392.00	Liggedøgn – Generelt (31)

Abbreviations: A&E, accident and emergency; ICU, intensive care unit

Table 2. Probability and length of stay data emergency care

Age group	Probability ambulance called for SE	Probability going to A&E	Probability inpatient admission	Probability same day inpatient discharge	Probability ICU admission	Length of inpatient stay (days)
2-3 years old	Number of seizures per cycle * 0.0017 * 0.8225	Probability ambulance * 0.7625	Probability A&E * 0.5500	0.0000	Probability A&E * 0.1800	2.0000
3-5 years old	Number of seizures per cycle * 0.0017 * 0.6375	Probability ambulance * 0.5625	Probability A&E * 0.4500	0.5000	Probability A&E * 0.1425	2.0000
5-8 years old	Number of seizures per cycle * 0.0017 * 0.4750	Probability ambulance * 0.4250	Probability A&E * 0.4375	0.5000	Probability A&E * 0.1425	2.0000
8-14 years old	Number of seizures per cycle * 0.0017 * 0.2750	Probability ambulance * 0.3750	Probability A&E * 0.3625	0.7500	Probability A&E * 0.1175	2.3330
14-18 years old	Number of seizures per cycle * 0.0017 * 0.2667	Probability ambulance * 0.4333	Probability A&E * 0.2167	0.7500	Probability A&E * 0.02333	1.7500
18-25 years old	Number of seizures per cycle * 0.0017 * 0.2650	Probability ambulance * 0.7400	Probability A&E * 0.7100	0.2100	Probability A&E * 0.1200	3.8000
25+ years old	Number of seizures per cycle * 0.0017 * 0.2450	Probability ambulance * 0.7580	Probability A&E * 0.7100	0.2100	Probability A&E * 0.1200	3.8000

Abbreviations: A&E, accident and emergency; ICU, intensive care unit

## Vedlegg 1: Brukerinnspill

### Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?

Fintepla (fenfluramin) og Dravet syndrom

### Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?

Personlige erfaringer fra foreningens medlemmer

### Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?

Spørreundersøkelse

### Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene

Vi har sendt ut spørreskjema til alle våre registrerte medlemmer. Disse har vi mottatt anonymt. 10 svar kom inn på vegne av 10 pasienter. Pårørende har fylt ut skjema.

### Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?

Det preger alle aspekter ved dagliglivet og pasientens livskvalitet. Totalt dominerende. Mange og alvorlige epilepsianfall. Nedsatt funksjonsevne, behov for tilsyn døgnet rundt. Påvirker søvn, språk, bevegelsesfrihet, energinivå, appetitt, utholdenhet, gang funksjon, humør, utvikling og noen opplever også sterk grad av varme- og lysømfintlighet. Noen har blitt multifunksjonshemmet som følge av sykdommen. Mye tilleggspromatikk. Mange bivirkninger av medisiner. Skader pga anfall. Akutte sykehusinnleggelse. Noen melder også om smerter og mye ubehag. Går glipp av mye: skole/barnehage, familiesammenkomster, fritidsaktiviteter, reise etc. Sykdommen gir en sterk grad av uforutsigbarhet.

### Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?

I svært stor grad. Pasienten har behov for tilsyn døgnet rundt grunnet fare for alvorlige anfall som kan komme når som helst. Pasienten har også behov for hjelp til alle daglige gjøremål, stell og mat. Akuttsituasjoner kan oppstå når som helst, så man tør aldri å slappe av. Er alltid i alarmberedskap. Nattevåk. Dårlig søvn, lite- eller ingen egentid, redusert arbeidskapasitet for foreldrene, lite sosialt liv, familien må ofte dele seg, utbrenthet, angst, vanskelig å følge opp søsken, umuliggjør et «vanlig» liv og alle planer som legges er på premisset av pasientens dagsform og rutiner. Familieselskaper, ferier og reiser er vanskelig å gjennomføre. En krevende hverdag hvor man til enhver tid må være tett på pasienten til enhver tid. I tillegg må man som pårørende også sørge for at alle rundt pasienten (-bhg, skole, dagsenter, avlastning etc.) har god nok informasjon om tilstanden og hvordan de skal håndtere eventuelle akuttsituasjoner. Man må også som pårørende være tilgjengelige til enhver tid døgnet rundt-også når pasienten er i sitt eventuelle dagtilbud eller på avlastning.

### Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?

Alvorlige og potensielt livstruende epilepsianfall, vanskelig behandlet epilepsi, mange anfall, lysømfintlighet, søvnproblematikk, motorikk, balanse, appetitt, humør, følelser, kognitiv utvikling, kroppstemperatur og aktivitet, syn, smerter, mestring, språk, beinstilling, svelgevansker, vekt, psykisk helse, trøtthet og bevissthet.

### Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?

Noen opplever en viss grad av anfallskontroll og reduksjon i lengde på anfall med dagens behandling, mens andre melder om svært dårlig effekt av dagens behandling.

**Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?**

Dårlig matlyst, reduksjon i anfall på bekostning av dagsform og energinivå, bedøvd og sløvet av medisiner, adferdsforstyrrelser, smerter, kognitive vansker, dysartri, lavt antall hvite blodceller, sinne/irritasjon, dårlig balanse, utslett, mage-/tarm plager, utfordrende adferd, tap av motoriske ferdigheter og søvnproblemer.

**Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?**

Fås på blå resept, kan gis i peg, mindre anfall (for noen) og en melder om at pasienten får dekket behov for oppfølging av nevrolog ved lokalt sykehus.

**Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?**

Reiseutgifter, manglende effekt, mye bivirkninger, noen medisiner er vanskelig å gi i peg, smerter, utfordringer med å delta på aktiviteter pga vanskelig adferd og lang reisevei.

**Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?**

Det er store forventninger til det nye legemiddelet. Bedre anfallskontroll, behov for færre samtidige medikamenter, kvikkere barn med bedre livskvalitet, mindre bivirkninger, større effekt, mer langvarig effekt, en bedre hverdag, større livskvalitet, et alternativ til annen medisin når dagens medisin ikke fungerer.

**Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?**

Nei

**Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som Legemiddelverket bør kjenne til**

Vi ba i våre spørreskjemaer om at antall akutte innleggelser/døgn i løpet av det siste året skulle oppgis, da vi anser dette som relevant i forhold til undersøkelsen. Det totale gjennomsnittet pr pasient er 5,2 akuttinnleggelser i løpet av de siste 12 mnd. Vi etterspurte i tillegg om antall utrykninger med ambulanse/helikopter det siste året. Det totale gjennomsnittet pr pasient er 0,8 i løpet av de siste 12 mnd. I tillegg rapporteres det av noen om et høyt fravær ved skole/bhg grunnet sykdommen/tilleggsvanskene. Disse tallene er med på å understreke behovet for et bedre alternativ til dagens medisin.

**Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?**

Nei

**Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.**

Vi har søkt om støtte fra Epilepsiforbundet Bergen og Stiftelsen Dam ekspress om støtte i forbindelse med en familiesamling. Dette har vi fått.

**Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?**

Epilepsiforbundet Dravet syndrom

## Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

### Innspill fra UCB Pharma AS

03.12.2023

Vi vil takke Legemiddelverket for en oversiktlig og velskrevet rapport der vi opplever at man langt på vei anerkjenner de utfordringene norsk helsetjeneste står ovenfor i behandlingen av den sjeldne og meget alvorlige tilstanden Dravets syndrom (DS).

Legemiddelverket har valgt å ikke utarbeide én hovedanalyse basert på usikkerhet i sentrale parametere. UCB har forståelse for at dette har vært en krevende utredning. Epilepsi og sjeldne tilstander er to områder innenfor helseøkonomi der det ofte kan være utfordrende å applisere konvensjonell metodikk i tråd med gjeldende retningslinjer. Et problem man ofte opplever innenfor sjeldenfeltet. Sykdommens alvorlighetsgrad, tidshorisont og heterogenitet, høye kostnader for helsetjeneste, familie og samfunn, og ikke minst de etiske hensynene, gjør saken utfordrende. Dette er områder Legemiddelverket stort sett dekker i sin rapport, men vi oppfatter at de i begrenset grad er villig til å kommunisere merverdien av å innføre Fintepla (fenfluramin). Legemiddelverket konkluderer med at kvaliteten på materialet er for lavt til at en helseøkonomisk analyse kan gjennomføres. Likevel lander man på en positiv konklusjon gitt at UCB er villig til å tilby behandlingen til en pris som er i paritet med komparator. Legemiddelverket løper lav risiko ved å lande på denne konklusjonen, og har sånn sett gjort jobben for de kommende instansene enkel. Vi opplever at Legemiddelverket på flere områder velger å forholde seg til generelle forutsetninger fremfor å inkorporere relevant evidens i sin vurdering. UCB har påpekt dette ovenfor Legemiddelverket i detalj, men vi vil også her kort nevne områder der vi mener at Legemiddelverkets tilnærming ender med at man underdriver verdien av Fintepla, og dermed kan rettferdiggjøre sin konklusjon.

- Fintepla sin innvirkning på «plutselig og uventet død blant pasienter med epilepsi» (SUDEP) er veldokumentert, men Legemiddelverket velger å ekskludere dette (1-4).
- Sterke langtidsdata fra virkeligheten (RWE, opptil 30 års data) dokumenterer bedre effekt enn vist i RCT og ingen avtagende effekt over tid. Dette blir ikke tilstrekkelig anerkjent, og man viser heller til generelle betraktninger for antiepileptika som tilsier at man kan forvente avtagende effekt over tid og at behandlingene fungerer dårligere i klinisk praksis enn i studier.

Fintepla er helt unik i sin virkningsmekanisme innenfor epilepsibehandling. Det er det første antiepileptiske middelet som utnytter serotoninssystemet og i tillegg Sigma-1R, noe som kan forklare hvorfor effekten vedvarer i større grad enn for andre epilepsibehandlinger (5-9).

- Pårørendes nyttetape er signifikant for en tilstand som DS (10-12). Legemiddelverket velger å ikke inkludere dette aspektet og ekskluderer dermed en viktig dimensjon ved tilstand og behandling. Dette står i sterk kontrast til hva som fremgår i brukerinnspillet.

Legemiddelverket sin utredning og rapport utgjør fundamentet for de neste fasene i implementeringsprosessen. UCB oppfordrer de andre aktørene i Nye metoder til å gjøre en selvstendig vurdering når det gjelder mereffekten av fenfluramin i behandling av DS.



## Referanser:

1. Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, Devinsky O, Ceulemans B, Lagae L, et al. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021;93:154-9.
2. Martin P, de Witte PAM, Maurice T, Gammaitoni A, Farfel G, Galer B. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106989.
3. Tupal S, Faingold CL. Fenfluramine, a serotonin-releasing drug, prevents seizure-induced respiratory arrest and is anticonvulsant in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia*. 2019;60(3):485-94.
4. Zhang H, Zhao H, Yang X, Xue Q, Cotten JF, Feng HJ. 5-Hydroxytryptophan, a precursor for serotonin synthesis, reduces seizure-induced respiratory arrest. *Epilepsia*. 2016;57(8):1228-35.
5. Ceulemans B, Boel M, Leysens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2012;53(7):1131-9.
6. Ceulemans B, Schoonjans AS, Marchau F, Paelinck BP, Lagae L. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia*. 2016;57(7):e129-34.
7. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla((R))) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia*. 2020;61(11):2396-404.
8. Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano A, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open*. 2022;7(4):578-87.
9. Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, Polster T, Klotz KA, Muhle H, et al. Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Germany. *Epilepsia*. 2021;62(10):2518-27.
10. Lo SH, Lloyd A, Marshall J, Vyas K. Patient and Caregiver Health State Utilities in Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome. *Clin Ther*. 2021;43(11):1861-76 e16.
11. Jensen MP, Gammaitoni AR, Galer BS, Salem R, Wilkie D, Amtmann D. Fenfluramine treatment for dravet syndrome: Real-world benefits on quality of life from the caregiver perspective. *Epilepsy Res*. 2022;185:106976.
12. Jensen MP, Gammaitoni AR, Salem R, Wilkie D, Lothe A, Amtmann D. Fenfluramine treatment for Dravet syndrome: Caregiver- and clinician-reported benefits on the quality of life of patients, caregivers, and families living in Germany, Spain, Italy, and the United Kingdom. *Epilepsy Res*. 2023;190:107091.

## Vedlegg 3: Kostnadssammenligning

Vedlegget er lagt til 08-01-2024

Legemiddelverket viser til følgende oppsummering (side 3):

*Legemiddelverket vurderer at den kliniske dokumentasjonen og helseøkonomiske modellen som UCB har levert er av lav kvalitet. Resultatene fra Legemiddelverkets scenarioanalyser viser en svært beskjeden og usikker mereeffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol. Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol.*

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket sammenlignet legemiddelkostnadene for fenfluramin og cannabidiol ved behandling av Dravets syndrom. I sammenligningen er det lagt til grunn de samme forutsetningene som i metodevurderingen, og det er henvisning til relevant kapittel i rapporten hvor disse forutsetningene er beskrevet og begrunnet.

Følgende forutsetninger er lagt til grunn i kostnadssammenligningen:

- Legemiddelkostnadene er basert på maksimal AUP uten mva.
- Dosering fenfluramin (kapittel 3.4):
  - uten stiripentol: 0,7 mg/kg/døgn, maks 26 mg
  - med stiripentol: 0,4 mg/kg/døgn, maks 17 mg
- 47 % av pasientene bruker fenfluramin med stiripentol. Kilde: Heger et al 2020 (kapittel 3.3)
- Dosering cannabidiol (kapittel 3.5). Følgende doseringer er undersøkt:
  - 10 mg/kg/døgn – de medisinske fagekspertene forteller at det sjelden brukes høyere doser enn dette i norsk klinisk praksis grunnet behandlingsrelaterte bivirkninger.
  - 12 mg/kg/døgn – doseringen som ligger til grunn for estimering av relativ effekt av cannabidiol vs. fenfluramin
  - 15 mg/kg/døgn – doseringen som UCB har lagt til grunn for beregning av kostnader i den helseøkonomiske analysen
- 100 % av pasientene bruker cannabidiol med klobazam, i tråd med preparatomtalen (kapittel 3.5)
- Kroppsvekt (kapittel 5.2):
  - under 18 år: kroppsvekt i forhold til alder er basert på gjennomsnitt av middelvekt for norske jenter og gutter (nettdoktor.no), og andel pasienter per aldersgruppe er i tråd med aldersfordelingen i hhv. Legemiddelverkets grunnscenario og scenarioanalyse (Tabell 8)
  - over 18 år: 80 kg. Kilde: Folkehelseinstituttet, den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020.
- Aldersfordeling, følgende fordelinger er undersøkt (kapittel 3.3):
  - 97 % av pasientene er under 18 år og 3 % over 18 år. Tilsvarende aldersfordelingen i studiene som effektdata er hentet fra (ivaretar intern validitet), og er brukt i Legemiddelverkets grunnscenario.
  - 55 % av pasientene under 18 år og 45 % over 18 år. Tilsvarende aldersfordelingen hos norske pasienter med Dravet syndrom (ivaretar ekstern validitet), og er brukt i en scenarioanalyse.

Resultatene er vist i tabellene under.

Tabell 36 Legemiddelkostnad per år (maks AUP eks. mva.). Aldersfordeling: 97 % under 18 år

Legemiddel	Årlig legemiddelkostnad (NOK)
Fenfluramin	435 044
Cannabidiol 10 mg/kg	151 061
Cannabidiol 12 mg/kg	180 598
Cannabidiol 15 mg/kg	224 905

Tabell 37 Legemiddelkostnad per år (maks AUP eks. mva.). Aldersfordeling: 55 % under 18 år

Legemiddel	Årlig legemiddelkostnad (NOK)
Fenfluramin	520 493
Cannabidiol 10 mg/kg	242 235
Cannabidiol 12 mg/kg	289 951
Cannabidiol 15 mg/kg	361 526

Doseringsanbefalinger for både fenfluramin og cannabidiol er basert på pasientens kroppsvekt, se over. Maks. anbefalt dose av fenfluramin er 26 mg uten stiripentol og 17 mg med stiripentol, og pasientene vil nå maks. anbefalt dose ved kroppsvekt på hhv. 37 kg og 42,5 kg, det vil si i 12-13 årsalder. For cannabidiol er doseringen basert på kroppsvekt i alle aldersgrupper, og det er ikke et tilvarende «doseringstak». De beregnede legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen er derfor svært avhengig av antagelser om pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe. Disse forholdene kan variere over tid i den norske populasjonen. Dette bidrar til usikkerhet i kostnadssammenligningen.