

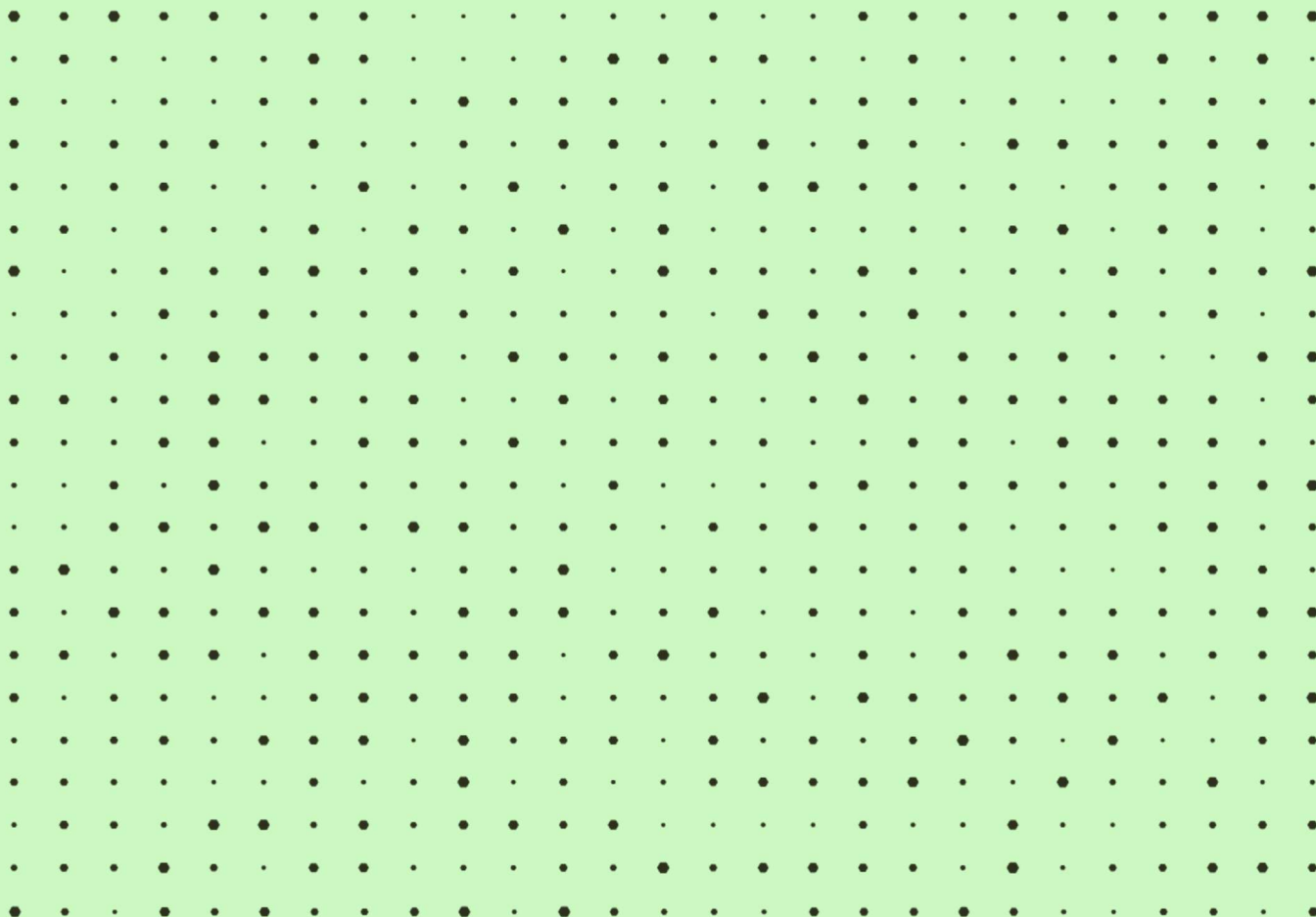
Vedlegg til metodevurdering utført gjennom det nordiske JNHB-samarbeidet, basert på norske priser og forhold.

Tofersen (Qalsody)

til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) hos voksne som har en mutasjon i SOD1-genet.

ID2023_077

29.01.2025



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, www.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. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin 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 DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP 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.

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

DMP 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 DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Qalsody (tofersen). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at tofersen 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.

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk analyse er utredet i det Nordiske samarbeidet om helseøkonomiske vurderinger, Joint Nordic HTA-Bodies (JNHB), se egen rapport (ID2023_077). Vurderingen har tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Biogen.

Denne rapporten oppsummerer JNHB-vurderingen, og inneholder i tillegg følgende momenter som er relevante for norske forhold:

- Beregning av alvorlighetsgrad
- Pasientgrunnlag i Norge
- Budsjettkonsekvenser
- Vurdering av prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_077: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for tofersen (Qalsody) til behandling av amyotrofisk lateral sklerose (ALS) hos voksne med en mutasjon i SOD1-genet. Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon via det nordiske samarbeidet, FINOSE (nå JNHB).
Legemiddelfirma	Biogen
Preparat	Qalsody
Virkestoff	Tofersen
ATC-kode	N07XX22
Aktuell indikasjon	Tofersen er indisert til behandling av voksne med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forbundet med en mutasjon i superoksiddismutase 1 (SOD1)-genet.
Virkningsmekanisme	Tofersen er et antisens-oligonukleotid for behandling av ALS hos voksne med mutasjoner i SOD1-genet. Tofersen forhindrer produksjonen av skadelig SOD1-protein ved å binde seg til SOD1 mRNA.

Dosering	100 mg tofersen, en gang daglig på dag 1, 15, 29 og deretter hver 28. dag. Tofersen er til intratekal bruk ved spinalpunksjon.
Helseøkonomisk analyse vurdert av JNHB	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

SOD1 ALS

Amyotrofisk lateral sklerose	
Om sykdommen	<p>Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sjelden, progressiv neurodegenerativ sykdom i motornevrnsystemet, som kjennetegnes av tap av øvre og nedre motoriske nevroner og deres aksoner. Det progressive tapet av motoriske nevroner resulterer i motoriske symptomer, som kan inkludere svelgevansker og taleforstyrrelser, respirasjonssvikt samt kramper, spastisitet, svakhet og atrofi av muskler.</p> <p>Et av stedene med ALS-assosierte mutasjoner er lokalisert i superoksid-dismutase 1-genet (SOD1). ALS-assosierte mutasjoner i SOD1-genet fører til akkumulering av en giftig form av SOD1-protein i de berørte motornevronene, som forårsaker aksonal skade og neurodegenerasjon, og dermed utvikling av ALS.</p>
Pasientgrunnlag i Norge	Om lag 5 pasienter estimeres å være aktuelle for behandling med tofersen det første året, og ytterligere 2 pasienter forventes årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Per i dag finnes det ingen kurative behandlinger for ALS, og kun noen få legemidler er i bruk. Av disse er riluzol godkjent i EU, og anbefales av European Academy of Neurology (EAN) i de nyeste retningslinjene for behandling av ALS. I alle nordiske land er derfor også riluzol (50 mg to ganger daglig) standard behandlingsmetode (SoC).

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen JNHB/DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS), assosiert med en mutasjon i superoxid dismutase 1 (SOD1) gen.
Intervensjon	Tofersen + riluzol (standardbehandling, SoC)
Komparator	Riluzol (standardbehandling, SoC)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	VALOR Part C og VALOR+OLE
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

JNHB har vurdert innsendt analyse fra Biogen og forutsetninger for denne. JNHB har gjort følgende endringer fra Biogen sin innsendte analyse:

- HR på 1,3 for død i SOD1 ALS populasjonen sammenlignet med hele ALS populasjonen er fjernet. HR mellom 1 og 0,1 er utforsket i JNHBs analyser. Dette er fordi JNHB ikke forventer dårligere overlevelse ved SOD1 ALS. Jo lavere HR, jo lenger overlevelse i komparatorarmen.
- Tofersen sin effekt på progresjon er endret fra HR på 0,61 til en varierende HR mellom 0,61 og 0,69 som representerer henholdsvis crossover justert analyse og ITT analyse. Effekt på overlevelse er endret fra 0,1 til en varierende HR mellom 0,12 og 0,66 basert på nyeste VALOR+OLE datakutt. Dette er fordi behandlingseffekten av tofersen er svært usikker.
- Kilde for nyttevekter er endret fra Moore et al til VALOR + OLE. For å fjerne usannsynlige økninger i nyttevekt fra MiToS stadium 2 til 3 så har en vektet gjennomsnittlig nyttevekt blitt brukt for disse stadiene.
- Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet er ekskludert.
- Transportkostnader og kostnader forbundet med pasientenes tidsbruk for å få intratekal behandling med tofersen er inkludert i analysen.

Hovedanalysen til JNHB er utført med norske kostnader og diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer. DMPs hovedanalyse legger derfor til grunn de samme forutsetningene som JNHB, da den helseøkonomiske delen i JNHB rapporten er tilpasset Norge. Som følge av dette er kapittel 1 «helseøkonomisk analyse» utelatt fra det norske vedlegget, men kan leses i JNHB sin felles rapport. Relevante scenarioanalyser også presentert i JNHB rapporten.

Spredning av resultater som DMP mener kan være representative for norsk klinisk praksis er presentert i Tabell 1.

Tabell 1. Resultater fra DMPs hovedanalyser mot standardbehandling (SoC)

HR progresjon HR dødelighet	0,61 0,12	0,63 0,26	0,65 0,39	0,67 0,525	0,69 0,66
HR SOD1 ALS	IKER				
1	kr 15 130 992	kr 17 648 847	kr 20 687 344	kr 24 697 987	kr 30 029 943
0,8	kr 14 143 336	kr 16 530 892	kr 19 407 579	kr 23 250 967	kr 28 445 623
0,6	kr 13 100 922	kr 15 332 482	kr 18 014 973	kr 21 647 522	kr 26 654 193
0,4	kr 12 104 518	kr 14 156 853	kr 16 629 301	kr 20 035 952	kr 24 851 895
0,2	kr 11 732 737	kr 13 658 535	kr 16 027 939	kr 19 398 515	kr 24 373 174
0,1	kr 13 523 358	kr 15 715 979	kr 18 487 635	kr 22 575 595	kr 28 915 122

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

DMPs vurdering av nytte:

Markedsføringstillatelsen av tofersen er basert på en randomisert, placebokontrollert fase 3 studie (VALOR del C) og en åpen utvidelsesstudie (OLE) hvor alle pasienter fikk tofersen. I VALOR del C fikk flertallet av pasientene i begge armer riluzol, og de kliniske ekspertene mener at tofersen vil bli gitt sammen med riluzol i klinisk praksis. VALOR del C viste ikke statistisk signifikante resultater i den primære mITT-populasjonen som inkluderte raskt progredierende SOD1 ALS-pasienter. En trend i favør av tofersen ble imidlertid observert på tvers av de primære (ALSFERS-R-score) og sekundære (f.eks. SVC (*slow vital capacity*), plasma NFL (*neurofilament light chains*), muskelstyrke og livskvalitet) endepunktene.

Tofersen administreres en gang hver 28. dag som en intratekal injeksjon med en lumbal punkteringsnål. De gjentatte lumbale punkteringene, så vel som risiko for alvorlige uønskede hendelser (myelitt, økt intrakranielt trykk/papillødem, radikulitt og aseptisk meningitt) er en betydelig bekymring, særlig for SOD1-ALS pasienter med langsom progresjon eller i sene stadium.

Ifølge norske medisinske fageksperter er behandlingseffektene klinisk viktige og fordelene ved behandling overstiger risikoen. DMP er enig i at resultatene er lovende, men 28 ukers varighet av VALOR del C var for kort til å vise noen overbevisende klinisk behandlingseffekt. OLE-resultatene gir støtte for en mulig stabiliserende effekt av tofersen, og tyder på at overlevelsen hos de tofersen-behandlede pasientene er forlenget sammenlignet med forventet levetid ved naturlig sykdomsforløp. Videre gir OLE-resultatene støtte for at tidlig behandlingsstart med tofersen er en fordel. Disse resultatene må imidlertid tolkes med forsiktighet siden OLE-studien mangler kontrollgruppe. Det kan også stilles spørsmål ved om studieresultatene er representative for de norske pasientene. I Norge ser det ut til at den sakte progredierende His47Arg SOD1-varianten dominerer(1), mens i VALOR hadde kun 5/108 pasienter denne mutasjonstypen. Siden His47Arg SOD1-varianten er assosiert med lang median overlevelse på omtrent 20 år(2) og liten månedlig reduksjon i ALSFRS-R-skåre(3), er det uklart om tofersen vil ha en klinisk fordel for disse pasientene. Andelen raskt progredierende SOD1 ALS-pasienter i Norge er ikke kjent.

I DMPs hovedanalyser estimeres det at pasienter som behandles med tofersen+SoC i gjennomsnitt får 0,20 – 1,6 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som får dagens behandling med SoC.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med tofersen+SoC er om lag 246 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I tillegg kommer kostnader for intratekale injeksjoner som settes hver 28. dag og som krever både transport og tidsbruk. Dette utgjør i overkant av 14 000 NOK for en måned. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med tofersen + SoC er ca. 6-20 millioner NOK mer per pasient (diskontert) sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med SoC.

DMP har estimert at merkostnad for tofersen+SoC sammenliknet med SoC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

Mellom 12 og 30 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Mellom 5 og 15 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at SOD1 ALS for denne populasjonen behandlet med SoC har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 20 og 28 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk tofersen ved behandling av SOD1 ALS vil være om lag 29 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. DMP anslår **at 5 pasienter i år 1** vil være aktuelle for behandling med tofersen. På grunn av overvekt av sakteprograderende varianter av ALS i Norge, og dermed forventet lang behandlingstid, har DMP estimert at antall pasienter kan øke til **13 i år 5**. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det primære endepunktet fra VALOR del C, forskjellen i endring i ALSFRS-R, brukes ikke direkte i den økonomiske modellen. I stedet er modelleringen av sykdommen basert på overgangene mellom fem MiToS-stadier (beregnet fra ALSFRS-R-skåren fra VALOR+OLE) og død. Overgangssannsynlighetene for SoC som komparator ble utledet fra en studie av sykdommens naturlige forløp, og behandlingseffekten av tofersen+SoC var basert på en behandlingsbyttejustert *time-to-event* analyse.

Modellering av behandlingseffekt av tofersen+SoC har mange begrensninger og er veldig usikker. Den randomiserte VALOR del C-studien var kort (28 uker), og det var få overganger til senere MiToS-stadier eller død. Forlengelsesstudien OLE legger til viktig oppfølgingstid, men mangler kontrollgruppe siden placebopasientene byttet til tofersen. Metoden Biogen har brukt for å justere for behandlingsbytte (RPSFTM) har viktige begrensninger, og bidrar til usikkerhet om størrelsen på behandlingseffekten av tofersen.

For å modellere effekten av tofersen+SoC i den økonomiske modellen, brukte firmaet en hasard ratio (HR) på 0,61 for progresjon og 0,10 for død. Dette innebærer at effekten av tofersen på å bremse progresjon er den samme på tvers av alle MiToS-stadier, noe som ikke ble demonstrert empirisk i VALOR. Biogen har heller ikke vist om antagelsen om proporsjonal hasard holder, så gyldigheten av en HR er uklar.

Effekten av tofersen+SoC på overlevelse er ikke entydig da overlevelsesdataene i VALOR del C og VALOR+OLE var umodne. HR på 0,27 (ITT-analyse, datakutt 2022) virker for optimistisk gitt 4 % forskjell i døds hendelser mellom armene i VALOR+OLE.

På grunn av den høye usikkerheten rundt estimert behandlingseffekt valgte JNHB å presentere flere hovedanalyser med ulike verdier av behandlingseffekten i stedet for én hovedanalyse. Blant analysene regnes Biogens grunnanalyse (HR på 0,61 for progresjon og HR på 0,10 for overlevelse, justert for behandlingsbytte) som det mest optimistiske scenarioet. Det siste datakuttet for overlevelsesanalyser brukes i JNHBs scenarier.

Overlevelsesestimaterne for tofersen+SoC kunne ikke valideres mot VALOR+OLE-studiedataene på grunn av modelleringsmetoden (dvs. absolutteffekten av tofersen+SoC ble beregnet ved å applisere HR mot en ekstern studie av naturlige forløpsdata i stedet for placebo i VALOR). Ekstern validering av kontrollarmen er utfordrende på grunn av til dels ukjent fordeling av SOD1-varianter og tilhørende overlevelse i Norge. Overlevelsen i selve kontrollgruppen har stor innvirkning på IKER. For å reflektere usikkerheten rundt

kontrollgruppens overlevelse, valgte JNHB å presentere flere hovedanalyser med median overlevelse i kontrollgruppen mellom 1,31 og 11,15 år.

Andre store kilder til usikkerhet i den økonomiske modellen inkluderer valg av klassifiseringssystem, valg av kilde for nyttevekter og aksept av antakelsen om at ALS-funksjonalitet kan gjenvinnes med behandling. Da det ble testet i scenarioanalyser, økte endring av klassifiseringssystem (fra MiToS til King's) IKER med 4 millioner NOK, fjerning av mulighet for funksjonsforbedring økte IKER med 5,5 millioner NOK, og alternativ plausibel kilde for nyttevekter reduserte IKER med 3 millioner NOK.

Til slutt er nyttevekter for pårørende ekskludert fra JNHBs hovedanalyser, noe som fører til en stor økning i IKER sammenlignet med firmaets grunnanalyse. Kvaliteten på livskvalitetsdata for omsorgspersoner er dårlig, og modelleringen av QALY-gevinst for omsorgspersoner virker ikke plausibel. Derfor ble ikke inkludering av nyttevekter for omsorgspersoner testet i scenarioanalyser.

Tofersen har fått markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag. Biogen er forpliktet til å gi ytterligere data om langtidssikkerhet og effekt av legemidlet hos pasienter med SOD1 ALS. Data som mulig kan redusere usikkerhet i gjeldende metodevurdering inkluderer variantspesifikk overlevelse og behandlingseffekt av tofersen (forventet juni 2027), og endelige resultater fra VALOR+OLE (forventet september 2025).

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
SOD1 ALS	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	8
INNHOLDSFORTEGNELSE	11
LISTE OVER TABELLER	12
LOGG	13
ORDLISTE	15
1 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	16
2 VURDERING AV VEILEDENDE KRITERIER FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND	16
3 BUDSJETTBEREGNINGER	18
REFERANSER	21
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	21

Liste over tabeller

Tabell 1. Resultater fra DMPs hovedanalyser mot standardbehandling (SoC).....	7
Tabell 2. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) ved varierende hasard ratio for overlevelse.....	16
Tabell 3. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.....	18
Tabell 4. Legemiddelutgifter per pasient for tofersen vs SoC (inkludert riluzol i begge armer). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	19
Tabell 5. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tofersen til behandling av SOD1 ALS (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). SoC som komparator.	20
Tabell 6. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett utover legemiddelkostnader av tofersen til behandling av SOD1 ALS (NOK). SoC som komparator	20

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	30-05-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	23-10-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	11-08-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	20-09-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	21-08-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-09-2024
Rapport ferdigstilt	29-01-2025
Total tid hos DMP ¹	171
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	65
Saksbehandlingstid hos DMP²	106
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	40 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	10 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Ole-Bjørn Tysnes	Helse Bergen HF
Marianne Lund	St. Olavs hospital
Morten Andreas Horn	Oslo universitetssykehus HF

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

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ania Urbaniak	Saksutreder	Seniorrådgiver
Per Anders Svor	Saksutreder	Rådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksveileder/kvalitetssikrer	Rådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
ALS	Amyotrofisk lateral sklerose
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BC	Hovedanalyse
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
GAIN	Genetics of ALS in Norway
ITT	Intensjon om å behandle
HR	Hazard rate
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
JNHB	Joint Nordic HTA Bodies
MiToS	Milano-Torino klassifisering
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
OLE	Åpen utvidelsesstudie
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SoC	Standardbehandling
SOD1 ALS	ALS med mutasjon i superoxide dismutase 1 gen

1 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden ved dagens behandling for pasienter med SOD1 ALS. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Forventet gjenværende levetid avhenger mye av hvor høy hasard ratio (HR) for overlevelse ved SOD1 ALS er i forhold til ALS som helhet. Høyere HR betyr kortere forventet levetid. I hovedanalysen presenteres et spenn fra 1 til 0,1 og det er derfor naturlig å også vise alvorlighet for den laveste og den høyeste HR.

Tabell 2. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) ved varierende hasard ratio for overlevelse.

Alder	A	Lavest HR SOD1	Høyest HR SOD1
Alder	A	49,1	49,1
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	28,2	28,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	7,8 (HR=0,1)	0,7 (HR=1)
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	20,4	27,5

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 20 QALY (lavest HR), eller ca. 28 QALY (høyest HR).

2 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand:

- Særskilt liten pasientgruppe:
 - Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
 - Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel.
- Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.
- Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

ALS er en sjelden sykdom som forekommer hos omtrent 7,6/100 000 hvor SOD1 ALS representerer omtrent 4 % av ALS-populasjonen. DMP anslår at mellom 5 pasienter i år 1 og 13 pasienter i år 5 vil være aktuelle for behandling med tofersen. Det betyr at det til enhver tid vil være færre enn 50 pasienter i Norge som står på behandling med tofersen. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

Beregninger av alvorlighet er gjort i innsendt modell fra Biogen, med forutsetningene i DMP sine hovedanalyser. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på mellom 20-28 QALYs. DMP vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis ikke er oppfylt.

DMP sine hovedanalyser viser en nyttegevinst på mellom 0,2 og 1,6 QALYs. DMP vurderer at kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis ikke er oppfylt.

3 Budsjettberegninger

Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med tofersen i Norge

Biogen har, basert på en ALS-prevalens på om lag 7,6/100 000 og SOD1 ALS prevalens på 4%, kommet frem til at 14-15 pasienter i Norge er kvalifisert for behandling med tofersen. Videre har de antatt at 35% av disse vil bli behandlet med tofersen. De har ut fra disse tallene beregnet at 5 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med tofersen. Norske kliniske eksperter bekrefter at dette virker sannsynlig.

Siden prevalens ikke nødvendigvis predikerer hvor mange pasienter som er forventet å bli behandlet med tofersen i fremtiden har DMP også vurdert insidens av SOD1 ALS og tid på behandling med tofersen. Hvert år blir 150 personer i Norge diagnostisert med ALS(4) og 4% av disse er estimert å ha SOD1 ALS(1). Med en fortsatt antagelse om at 35% blir behandlet med tofersen innebærer det 2 nye pasienter i året. Antallet pasienter er oppsummert i Tabell 3.

Tabell 3. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med tofersen dersom tofersen blir innført	5	7	9	11	13
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SoC, dersom tofersen blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SoC, dersom tofersen IKKE blir innført	5	7	9	11	13

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnaden er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskontert.

Tabell 4. Legemiddelutgifter per pasient for tofersen vs SoC (inkludert riluzol i begge armer). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tofersen + riluzol	4 296 081	2 975 485	2 257 435	1 700 595	1 275 518
Riluzol	28 820	21 164	14 194	9 443	6 259

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 3, og årlig legemiddelkostnad per pasient som vist i Tabell 4.

De estimerte budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av metoden er presentert i Tabell 5.

DMP har også beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader kan være av budsjettmessig betydning. Dette er blant annet fordi kostnadene knyttet til administrering av tofersen, herunder reisekostnader og tid, antas å ha betydning for budsjettkonsekvensene. Kostnadene som er inkludert i denne budsjettberegningen er administrasjon av tofersen, reisekostnader og pasienttid, monitorering etter behandling, uønskede hendelser og helsestadietkostnader. Budsjettberegningene er presentert i Tabell 6.

Tabell 5. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av tofersen til behandling av SOD1 ALS (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). SoC som komparator.

	2026	2027	2028	2029	2030
Tofersen blir innført	21 480 404	23 469 586	25 830 307	27 560 975	28 836 779
Tofersen blir IKKE innført	144 099	163 461	170 940	175 573	178 538
Budsjettvirkning av anbefaling	21 336 305	23 306 126	25 659 368	27 385 402	28 658 241

Tabell 6. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett utover legemiddelkostnader av tofersen til behandling av SOD1 ALS (NOK). SoC som komparator

	2026	2027	2028	2029	2030
Tofersen blir innført	1 857 494	2 179 463	2 465 823	2 679 215	2 838 406
Tofersen blir IKKE innført	793 850	935 549	983 672	1 012 377	1 030 384
Budsjettvirkning av anbefaling	1 063 644	1 243 914	1 482 152	1 666 838	1 808 022

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til i underkant av 29 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på firmaets innsendte pris og maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Olsen CG, Busk Ø L, Aanjesen TN, Alstadhaug KB, Bjørnå IK, Braathen GJ, et al. Genetic Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Norway: A 2-Year Population-Based Study. *Neuroepidemiology*. 2022;56(4):271-82.
2. Opie-Martin S, Iacoangeli A, Topp SD, Abel O, Mayl K, Mehta PR, et al. The SOD1-mediated ALS phenotype shows a decoupling between age of symptom onset and disease duration. *Nature Communications*. 2022;13(1):6901.
3. Tang L, Ma Y, Liu XL, Chen L, Fan DS. Better survival in female SOD1-mutant patients with ALS: a study of SOD1-related natural history. *Transl Neurodegener*. 2019;8:2.
4. Stranden AL. Dobling av sykdommen ALS siden 1950-tallet Forskning.no2020 [Available from: <https://www.forskning.no/sykdommer/dobling-av-sykdommen-als-siden-1950-tallet/1638266>.
5. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med riluzol. DMPs beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. $A = 49$. Kilder for alder er *VALOR part C* studien.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁵. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.

⁴ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁵ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁶ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (5), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem et al¹². For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁸ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁰ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

¹³ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvektorer i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Biogen har fått muligheten til å inkludere kommentarer.