

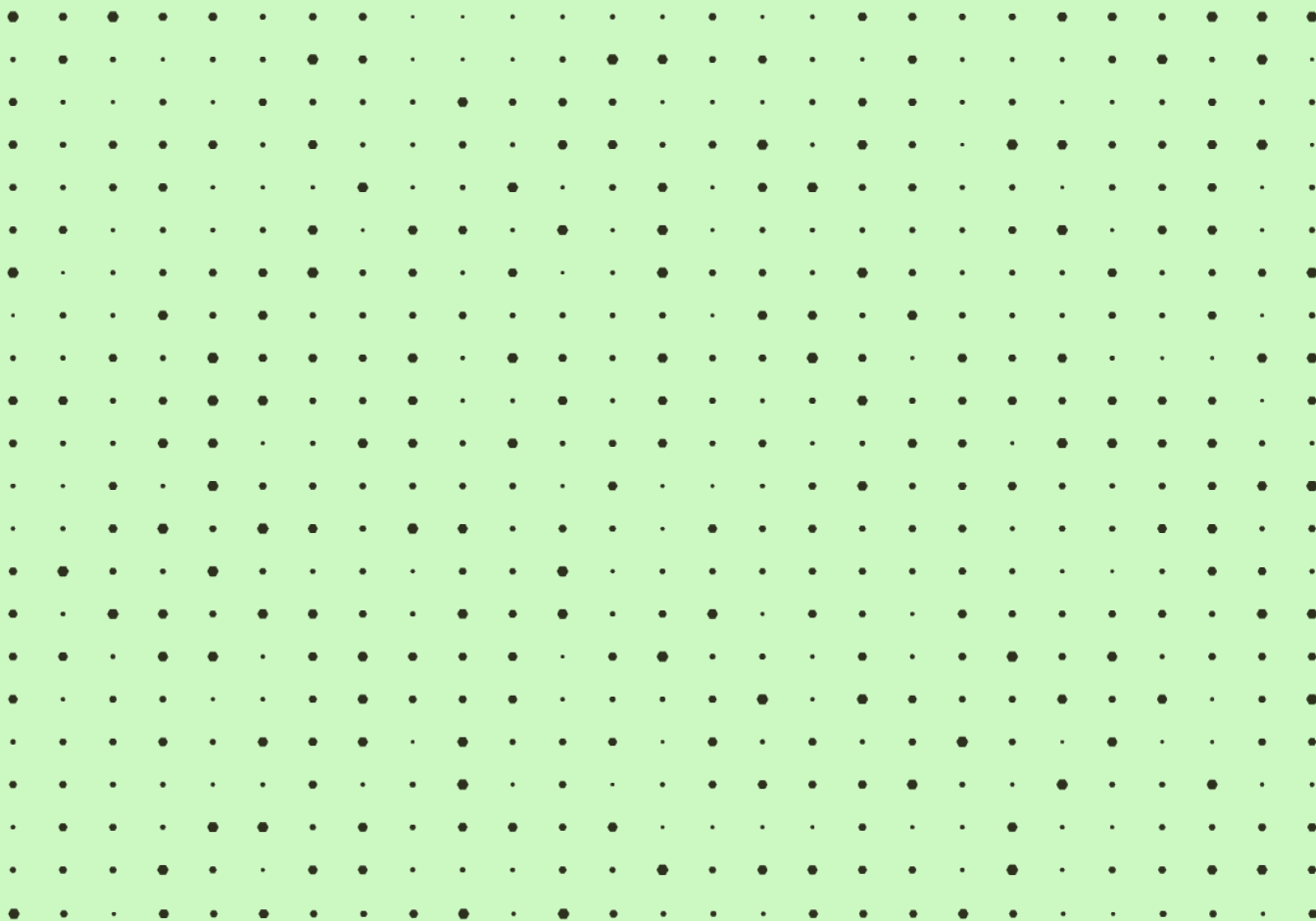
Vedlegg til metodevurdering utført gjennom det nordiske JNHB-samarbeidet, basert på norske priser og forhold

Omaveloksolon (Skyclarys)

til behandling av Friedreichs ataksi hos voksne og ungdom fra og med 16 år og oppover

ID2024_012

17.12.2024



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 rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risikobalansen). 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 Skyclarys (omaveloksolon). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) har vurdert at omaveloksolon 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, tidligere kjent som FINOSE), se egen rapport (ID2024_012). 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:

- Resultater fra den helseøkonomiske analysen med norsk pris for omaveloksolon og med diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Beregning av alvorlighetsgrad
- Pasientgrunnlag i Norge
- Budsjettkonsekvenser
- Vurdering av prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_012: En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av omaveloksolon (Skyclarys) til behandling av Friedreichs ataksi hos voksne og ungdom fra og med 16 år og oppover. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Biogen
Preparat	Skyclarys
Virkestoff	omaveloksolon
ATC-kode	N07XX25
Aktuell indikasjon	Behandling av Friedreichs ataksi hos voksne og ungdom fra og med 16 år og oppover
Virkningsmekanisme	Det er vist at omaveloksolon aktiverer Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2) like 2)-signalveien <i>in vitro</i> og <i>in vivo</i> . Nrf2-signalveien er involvert i den cellulære responsen på oksidativt stress. Pasienter med Friedreichs ataksi har redusert mengde frataxin som er assosiert med økt oksidativt stress.
Dosering	Anbefalt dose er 150 mg (3 harde kapsler à 50 mg) én gang daglig
Helseøkonomisk analyse vurdert av JNHB	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>

Friedreichs ataksi

Friedreichs ataksi hos pasienter som er 16 år eller eldre	
Om sykdommen	<p>Friedreichs ataksi er en degenerativ nevrologisk sykdom som primært er forårsaket av økt antall guanin-adenin (GAA)-repetisjoner i genet som koder for frataxin. Mangel på frataxin fører til økt oksidativ stress og celledød, hovedsakelig i metabolsk aktive celler slik som nevroner, kardiomyocytter og betaceller i bukspyttkjertelen. Symptomer inkluderer problemer med balanse og koordinasjon, tale- og hørselsvansker, skoliose, kardiomyopati og diabetes mellitus. Forventet levetid er redusert.</p> <p>Sykdommen debuterer oftest i alderen 8 og 15 år. Tidlig sykdomsdebut indikerer utvikling av mer alvorlig sykdom.</p>
Pasientgrunnlag i Norge	<p>Om lag 30 pasienter estimeres å være aktuelle for behandling med omaveloksolon årlig.</p>
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Det finnes ikke tilgjengelig kurativ eller sykdomsmodifiserende behandling mot Friedreichs ataksi. Dagens behandling består av symptomlindring og ulike støttende tiltak slik som fysioterapi for å bevare fysisk funksjon, og behandling av komorbiditeter slik som kardiomyopati og diabetes.</p>

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen JNHB/DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med Friedreichs ataksi fra og med 16 år
Intervensjon	Omaveloksolon, som tillegg til standard støttebehandling
Komparator	Ingen behandling, som tillegg til standard støttebehandling (dvs. symptomlindrende behandling)
Utfall	QALYs, sykdomsprogresjon (mFARS ¹), ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	MOXIe OLE Relativ effekt er basert på sammenligning av MOXIe OLE og en ekstern kontrollarm fra sykdomsregisteret FA-COMS ved hjelp av Propensity Score (PS)-matching
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid

JNHB har vurdert innsendt analyse fra Biogen og forutsetninger for denne. Forutsetningene JNHB har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Biogen, bortsett fra følgende:

- 2 scenarier presenteres for effektestimater:
 - Basert på data fra alle 3 år i MOXIe OLE (samme som firma sin grunnanalyse)
 - Basert på data fra år 3 i MOXIe OLE. Effekten i MOXIe OLE var størst i år 1, og avtok i år 2 og 3. JNHB vurderer at det er stor usikkerhet i effektstørrelse fra studien og videre utvikling av effekt.
- Livskvalitetsdata baseres på data fra FA-COMS istedenfor EFACTS som i firma sin grunnanalyse
- Undersøkelse hos nevrolog, ortoped og kardiolog endres til 1 gang årlig uavhengig av mFARS score
- Kostnader for palliativ behandling inkluderes ikke

JNHB sine base-case-scenarier er basert på danske kostnader og diskonteringsrate i henhold til danske retningslinjer. DMPs scenarier legger til grunn de samme forutsetningene som JNHB, men resultatene er basert på:

- Norsk pris for omaveloksolon
- Norske enhetskostnader for ressursbruk
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer

Resultatene fra DMPs sine base-case-scenarier er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Scenariene kan ikke anses som plausible scenarier for lavest og høyest effekt, men illustrerer hvordan ulike estimater for relativ effekt av omaveloksolon påvirker resultatene.

¹ Modified Friedreichs Ataxia Rating Scale

Tabell 1 Resultater fra DMPs scenario 1 (effekt av omaveloksolon er basert på år 1-3 i MOXle OLE)

	Omaveloksolon	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	30 mill.	3,8 mill.	26 mill.
Totale QALYs	11,8	11,1	0,74
Totale leveår	19,2	18,6	0,63
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			35 mill.
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			41 mill.

Tabell 2 Resultater fra DMPs scenario 2 (effekt av omaveloksolon er basert på år 3 i MOXle OLE)

	Omaveloksolon	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	30 mill.	3,9 mill.	26 mill.
Totale QALYs	11,4	11,09	0,31
Totale leveår	18,8	18,55	0,26
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			84 mill.
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			100 mil.

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

Vurdering av nytte:

Omaveloksolon ble undersøkt i MOXle-studiene (MOXle del 1, MOXle del 2 og MOXle OLE). Det primære endepunktet i den placebokontrollerte hovedstudien MOXle del 2 var endring i mFARS (modified Friedreichs Ataxia Rating Scale), som måler sykdomsprogresjon av Friedreichs ataksi (FA). Omaveloksolon resulterte i en redusert mFARS-progresjon (-2,4 poeng) etter 48 uker sammenlignet med placebo (Least Squares gjennomsnittlig forskjell, 95 % KI 4,31, -0,5, $p=0,014$). Resultatet er usikkert da studien varte i bare 48 uker og er basert på kun 82 (42+40) pasienter.

Effektestimater i den helseøkonomiske analysen er basert på resultater fra 136 pasienter i den ukontrollerte 3-årige forlengelsesstudien MOXle OLE som ble sammenlignet med en ekstern kontrollarm fra sykdomsregisteret FA-COMS ved bruk av propensity score (PS)-matching. Dette resulterte i en -3,6 poengs forskjell ($p=0,0001$) i løpet av 3 år, dvs. 55 % mindre sykdomsprogresjon for omaveloksolon sammenlignet med FA-COMS-pasienter. Metode og antakelser for analysen, samt overførbarhet til norsk klinisk praksis vurderes som tilstrekkelig. Effektestimater er imidlertid usikkert da det er basert på ikke-randomisert evidens og et relativt lavt antall pasienter. Det var stor variasjon i reduksjonen i mFARS i MOXle OLE sammenlignet med FA-COMS mellom de tre årene, -2,1 poeng forskjell i det første året, -1,3 poeng i det andre året og -0,2 poeng i det tredje året.

Den kliniske relevansen av resultatene er vanskelig å vurdere, blant annet på grunn av betydelig individuell variasjon i sykdomsprogresjon mellom pasientene. Reduksjonen i mFARS med omaveloksolon det første året (-2,1 poeng), tilsvarer at progresjonen bremses tilsvarende ett år med naturlig sykdomsprogresjon (ingen progresjon), mens mFARS-reduksjonen i det tredje året (-0,2 poeng) tilsvarer rundt én måneds progresjon. Den gjennomsnittlige årlige mFARS-reduksjonen over alle tre årene (-1,2 poeng) tilsvarer en årlig bremsing i progresjonen som tilsvarer 7 måneder sykdomsprogresjon. Medisinske fageksperter forklarer at selv små endringer kan være viktige for enkeltpasienter. Siden FA er en sykdom som gradvis

utvikler seg over år, kan selv en relativt liten effekt over noen år bety en mulig betydelig langsiktig forskjell. Dette innebærer også at tidlig behandlingsstart er viktig. Langtidseffekten er imidlertid svært usikker, spesielt med tanke på den avtagende effekten som ble observert i løpet av de 3 årene i MOXle OLE.

Den helseøkonomiske modellen er en regresjonsmodell, hvor data fra sykdomsregisteret FA-COMS brukes til å beregne utvikling av mFARS basert på alder, alder ved sykdomsdebut, kjønn og baseline mFARS hos pasienter som får standard støttebehandling. For pasienter som behandles med omaveloksolon justeres mFARS-utvikling i henhold til behandlingseffekten fra PS-analysen. Livskvalitet, mortalitet og helseressursbruk er knyttet til mFARS.

MOXle part 2 viste en statistisk signifikant forskjell i FA-ADL (Friedreichs Ataxia-Activities of Daily Living), som måler evne til å utføre daglige aktiviteter, men det ble ikke vist forskjell med det generiske livskvalitetsverktøyet SF-36 i løpet av den 48 uker lange studieperioden. Biogen har brukt eksterne kilder for å estimere livskvalitet avhengig av mFARS-verdi i den helseøkonomiske modellen, og har antatt en lineær sammenheng mellom mFARS og livskvalitet. I JNHB sine base-case-scenarier er livskvalitetsdata basert på FA-COMS, og ikke basert på det europeiske sykdomsregisteret EFACTS som i Biogen sin grunnanalyse. FA-COMS er den samme studien som ble brukt til å estimere relativ effekt av omaveloksolon og til å modellere sykdomsprogresjon for komparatorarmen i den helseøkonomiske analysen. FA-COMS hadde også flere datapunkter med livskvalitetsmålinger enn EFACTS. Data fra FA-COMS ga mer klinisk plausible livskvalitetsverdier ved lav mFARS-skår, men muligens for høye livskvalitetsverdier ved langt fremskreden sykdom (høye mFARS-skår). IKER blir lavere og alvorligheten høyere i en sensitivitetsanalyse med nyttevekter basert på EFACTS, hvor høye mFARS-skår gir lavere livskvalitet. Det er stor usikkerhet knyttet til de beregnede nytteverdiene, som i likhet med behandlingseffekt har stor innvirkning på resultatene.

Vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med omaveloksolon er 284 105 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. forutsatt 100 % RDI (relativ doseintensitet).

Ressursbruk for oppfølging og behandling av helsepersonell og hjelpemidler og medisinsk utstyr er relatert til mFARS-kategorier (0-10, 10-20 etc.). Redusert mFARS (sykdomsprogresjon) ved behandling med omaveloksolon reduserer derfor ressursbruk for disse.

DMP har estimert at merkostnad for omaveloksolon sammenlignet med ingen behandling basert på maksimal AUP uten mva. er:

35 (scenario 1) eller 84 (scenario 2) millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

41 (scenario 1) eller 100 (scenario 2) millioner NOK per vunnet leveår

Vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at Friedreichs ataksi for denne populasjonen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 32 QALYs.

Vurdering av budsjettvirkninger:

DMP anslår at rundt 30 pasienter vil starte behandling med omaveloksolon. DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk omaveloksolon ved behandling av Friedreichs ataksi hos pasienter fra 16 år vil være om lag 83 millioner NOK per år i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

Vurdering av usikkerhet:

DMP vurderer at kostnadseffektiviteten ved behandling med omaveloksolon er svært usikker.

Effekttestimatet er usikkert da det i tillegg til å være basert på ikke-randomisert evidens er basert på relativt få pasienter og kort oppfølgingstid. Konfidensintervallet for effekttestimatet er bredt, med stor variasjon i effekt mellom de tre årene. Effekten er størst i det første året, trolig inkludert placeboeffekt, og avtar til år 2

og videre til år 3. Det er derfor usikkert i hvilken grad effekten vil vedvare på lang sikt. JNHB sin grunnanalyse inkluderer derfor 2 ulike scenarier for effekt. I scenario 1 er effekten basert på forskjellen over alle 3 årene i MOXle OLE. JNHB vurderer at det er trolig at effekten er lavere over tid, og i scenario 2 er effekten basert på det siste året, hvor effekten var lavest. Scenariene skal ikke anses som plausible scenarier for lavest og høyest effekt, men er ment å illustrere hvordan effekten påvirker resultatene.

Omaveloksolon virker ved å bremse sykdomsprogresjon. I klinisk praksis kan det være vanskelig å vurdere om en pasient har effekt av behandling med omaveloksolon, fordi man ikke vet hvordan sykdommen ville utviklet seg uten behandling. Dette kan gjøre det vanskelig å avslutte behandling hos pasienter med manglende effekt, og det er en risiko for at pasienter uten effekt fortsetter med langvarig, kostbar behandling.

Ikke-randomisert evidens medfører risiko for skjevheter. Det var f.eks. ikke mulig å justere for *pes cavus*-status, som trolig utgjorde færre av pasientene i MOXle OLE enn i FA-COMS. *Pes cavus* er en fotdeformitet som basert på resultater fra MOXle del 1 kan påvirke mFARS, som blant annet måler gangfunksjon. Anslagsvis 50 % av FA-pasienter i klinisk praksis utvikler *pes cavus* i sitt sykdomsforløp. Fordi det ble inkludert en begrenset andel pasienter med *pes cavus* i MOXle del 2, er effekten hos denne gruppen også mer usikker. Effekten hos visse andre grupper som ble ekskludert fra studiene er også usikker (pasienter over 40 år, pasienter med alvorlig kardiomyopati og ukontrollert diabetes og pasienter med avansert sykdom (mFARS over 80)), men disse utgjør relativt sett få pasienter.

MOXle-studien målte sykdomsprogresjon (mFARS). Det finnes imidlertid ikke dokumentasjon på om omaveloksolon påvirker mortalitet eller komorbiditeter slik som diabetes og hjertesykdom, som er en hovedårsak til tidlig død hos FA-pasienter. I den helseøkonomiske modellen bremser omaveloksolon sykdomsprogresjonen, og dette gir indirekte en overlevelsesgevinst. Ifølge medisinske fageksperter er det rimelig å anta en sammenheng mellom mFARS og mortalitet, og det finnes dokumentasjon på at sykdomsstadium er en uavhengig prediktor for mortalitet. I den helseøkonomiske modellen er mortalitet basert på mFARS beregnet utfra data fra EFACTS og FA-COMS. Det antas at omaveloksolon ikke påvirker komorbiditeter direkte. Alternativ kurvetilpasning for morbiditet er undersøkt i en sensitivitetsanalyse. Usikkerhet i beregnet gevinst i levetid er stor.

Det er også usikkert om bremset sykdomsutvikling vil medføre reduserte utgifter over en livstidshorisont, eller om ressursbruken heller vil utsettes i tid. For gjennomsnittspasienten vil sykdommen fortsette å progrediere og effekten av omaveloksolon på sykdomsprogresjon er til stor del ikke kjent.

Oppsummert:

FA er en alvorlig sykdom, hvor det i dag ikke finnes tilgjengelig behandling. Sykdommen er sjelden, noe som vanskeliggjør store studier. Effekt av omaveloksolon på mFARS ble vist i MOXle studien, men størrelsen av effekten er imidlertid svært usikker, spesielt på lang sikt. Livskvalitet og mortalitet er også svært usikkert og har også stor innvirkning i de helseøkonomiske analysene. Fordi kostnaden av omaveloksolon er høy, og beregnet nytte begrenset, er kostnadseffektivitetsbrøken særlig sensitiv for endringer i parametere i analysen.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
Metode	3
Friedreichs ataksi.....	4
Helseøkonomisk analyse	5
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	9
LOGG	10
ORDLISTE	12
1 HELSEØKONOMISK ANALYSE	13
1.1 DMPs hovedanalyse	13
1.2 Sensitivitetsanalyser	17
2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	18
3 BUDSJETTBEREGNINGER	19
4 ORDNING FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND	21
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	22
VEDLEGG X: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	26

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	09-02-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	12-07-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	05-09-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	12-07-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	13-09-2024
Rapport ferdigstilt	17-12-2024
Total tid hos DMP ²	158 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	11 dager
Saksbehandlingstid hos DMP³	147 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	55 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁴ 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
Kristina Flemming	Universitetssykehuset i Nord-Norge
Kristoffer Haugarvoll	Haukeland universitetssykehus
Sebjørg Hesla Nordstrand	Oslo universitetssykehus
<p>Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Ane Funderud	Saksutreder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Statistiker	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksveileder/kvalitetssikrer	Rådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Godkjenning av endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSC	Støttebehandling
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EFACTS	Patient Registry of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies
EMA	Det europeiske legemiddelkontoret
FA	Friedreichs ataksi
FA-COMS	Friedreich's Ataxia Clinical Outcome Measures
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
JNHB	Joint Nordic HTA Bodies
mFARS	Modified Friedreichs Ataxia Rating Scale
mva	Merverdiavgift
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2) like 2
OS	Totaloverlevelse
PS	Propensity Score
SARA	Scale for Assessment and Rating of Ataxia
SF-36	36-item short form health survey
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 Helseøkonomisk analyse

1.1 DMPs hovedanalyse

JNHB har vurdert innsendt analyse fra Biogen og forutsetninger for denne. Forutsetningene JNHB har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Biogen, bortsett fra følgende:

- 2 scenarioer presenteres for effektestimater:
 - Basert på data fra alle 3 år i MOXle OLE (samme som firma sin grunnanalyse)
 - Basert på data fra år 3 i MOXle OLE
 - Livskvalitetsdata baseres på data fra FA-COMS istedenfor EFACTS som i firma sin grunnanalyse
 - Undersøkelse hos nevrolog, ortoped og kardiolog endres til 1 gang årlig uavhengig av mFARS score
 - Kostnader for palliativ behandling inkluderes ikke
- Utfyllende beskrivelse av JNHB sine hovedanalyser finnes i JNHB-rapporten.

Hovedanalysen til JNHB er utført med danske kostnader og diskonteringsrate i henhold til danske retningslinjer. DMPs hovedanalyse legger til grunn de samme forutsetningene som JNHB, men resultatene er basert på:

- Norske priser for legemidler
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer (dvs. 4 % årlig for både helsegevinster og kostnader i år 0-39, deretter 3 % i år 40-74 og 2 % fra år 75).
- Norske enhetskostnader for ressursbruk

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisen for omaveloksolon i DMPs hovedanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maks. AUP) uten merverdiavgift (mva.), se Tabell 3.

Tabell 3 Legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen

Legemiddel	Formulering	Dosering	Pakningsstørrelse	Pris/pakning (NOK) Maks. AUP uten mva.
Skyclarys	Kapsel, hard	150 mg (3 x 50 mg) en gang daglig	90 x 50 mg (varenummer 102493)	280 021,68

Enhetskostnader

Enhetskostnader for ressursbruk i modellen er oppsummert i tabellene under.

Tabell 4 Norske enhetskostnader for ressursbruk

Ressurs	Kostnad (NOK)	Kilde
Neurologist	3 657	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 901O Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i nervesystemet (0,070)
Cardiologist	2 978	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 905C Pol konsultasjon vedr angina pectoris og iskemisk hjertesykdom, unntatt AMI (0,057)
Primary Care Physician	621	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP Legebesøk - Spesialist i allmenntmedisin 2019. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).
Orthopaedic Specialist	2 665	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 808Y Ortopedisk bandasjering (0,051)
Psychiatrist	599	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG TD32A Polikliniske konsultasjoner - Andre depressive tilstander – Voksne (0,163) [Enhetsrefusjon i 2024 for TSB/PHV=3675]
Occupational Therapist	559	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP. Sykepleier 2019. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).
Dietician	559	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP. Sykepleier 2019. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).
Nurse Practitioner	598	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP. Spesialsykepleier 2019. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).
Physiotherapist	261	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 992O Fysisk treningsterapi som ledd i spesialisthelsetjenester til pasienter med somatiske lidelser (0,163) [Enhetsrefusjon i 2024 for TSB/PHV=3675]
Speech therapist	598	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP. Sykepleier 2019. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).
Palliative care physician	621	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP. Legebesøk - Spesialist i allmenntmedisin 2019. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).
Home health nurse	559	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP. Sykepleier 2019. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).
Endocrinologist	3 030	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 910O Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffsiftesykdommer (0,058)
Hospitalisations	21 402	Enhetskostnader V1.3 2023, DMP. Liggedøgn - Generelt, gjennomsnitt. 2017. Prisjustert til siste KPI (mai 2024).

Tabell 5 Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen, insidenser fra MOXle del 2)

Bivirkning	Omavelok-solon	SoC	Kostnad (NOK)	Kilde
Kvalme	5.9 %	0.0 %	2 717	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer (0,052)
Diaré	2.0 %	1.9 %	3 240	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (0,62)
Orofaryngeale smerter	2.0 %	0.0 %	2 299	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 901E - Annen poliklinisk konsultasjon vedr smerterrelaterte tilstander (0,044)
Influensa	7.9 %	0.0 %	3 239	Innsatsstyrt finansiering, regelverk 2024, Helsedirektoratet DRG 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet (0,062)

Tabell 6 Enhetskostnader for tilpasninger, hjelpemidler og medisinsk utstyr

Ressurs	Kostnad (NOK)	Kilde
Cane/Walker	1 550	Giunti, Greenfield et al. (2013) Prisjustert til siste KPI (mai 2024)
Wheelchair	31 009	
Adaptive bath/shower	74 451	Giunti, Greenfield et al. (2013) Prisjustert til siste KPI (mai 2024)
Changes to home flooring	22 641	
Door widening	27 718	
Electric bed	25 499	
Handrail and grabrail	3 713	
Hoists	24 425	
Ramps	37 189	
Specialized mattress	9 094	
Stair lift	17 362	
Stair rail	943	
Extensive home improvement	48 1051	

Feeding tube	598	Antatt å tilsvare kostnad som for sykepleier
Catheter	598	Antatt å tilsvare kostnad som for sykepleier

Nyttetap for pårørende

Pårørendes nyttetap er ikke inkludert i JNHB-rapporten på grunn av ulike retningslinjer i de nordiske landene. Etter de norske retningslinjene kan dette hensyntas, men kravet til dokumentasjon for et slikt nyttetap er likt som for annen nytte. DMP er enig med firma i at FA kan medføre betydelig nyttetap for pårørende, spesielt når pasienten blir avhengig av rullestol. Firma har belyst pårørendenytt i en scenarionalyse, hvor det er antatt et konstant nyttetap fra tidspunktet pasientene blir avhengig av rullestol. Tall er hentet fra en studie på Duchennes muskeldystrofi (DMD)⁵. DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen for og modellering av et slikt nyttetap i firmaets innsendte scenario. For eksempel er graden av overførbarhet mellom DMD og FA usikker, samt hvordan dette bør inkluderes i de helseøkonomiske analysene. DMP presenterer derfor ikke resultater fra analyser inkludert pårørende nyttetap.

Resultater

Resultatene fra DMP sine analyser er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. Effektestimatet og effektvarighet vurderes som svært usikre og DMP presenterer to scenarier hvor ulike effektestimater er lagt til grunn.

- **Scenario 1:** Effekt er basert på år 1-3 i MOXle OLE, relativ sykdomsprogresjon ved omaveloksolonbehandling sammenlignet med SoC = 0,45
- **Scenario 2:** Effekt er basert på år 3 i MOXle OLE, relativ sykdomsprogresjon ved omaveloksolonbehandling sammenlignet med SoC = 0,90

Scenarioene skal ikke anses som plausible scenarier for lavest og høyest effekt, men er ment å illustrere hvordan effekten påvirker resultatene.

Tabell 7 Resultater fra DMPs SCENARIO 1

Basert på maks. AUP uten mva. for omaveloksolon. Per pasient. Diskonterte tall.

	Omaveloksolon	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	30 143 261	3 831 261	26 312 000
Totale QALYs	11,83	11,09	0,74
Totale leveår	19,18	18,55	0,63
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			35 478 777
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			41 488 188

Tabell 8 Resultater fra DMPs SCENARIO 2

Basert på maks. AUP uten MVA for omaveloksolon. Per pasient. Diskonterte tall.

	Omaveloksolon	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	29 867 555	3 873 749	25 993 806
Totale QALYs	11,40	11,09	0,31
Totale leveår	18,81	18,55	0,26

⁵ Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Guglieri M, Straub V, Lochmuller H, et al. Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol.* 2016;263(5):906-15.

Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		83 863 754
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		99 658 812

Biogens grunnanalyse avviker fra DMP sine scenarioanalyser. Resultatene fra Biogens grunnanalyse er vist i Tabell 9.

Tabell 9 Resultater fra Biogen sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. for omaveloksolon. Per pasient. Diskonterte tall.

	Omaveloksolon	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	31 154 711	4 977 106	26 177 605
Totale QALYs	12,07	10,62	1,45
Totale leveår	19,18	18,55	0,63
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			18 092 625
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			41 276 278

1.2 Sensitivitetsanalyser

I tabellene under presenteres ulike sensitivitetsanalyser som ble gjort i JNHBs hovedanalyse.

- **Nyttevekter basert på EFACTS:** I JNHB sin hovedanalyse er nyttevekter basert på FA-COMS. Nyttvekter basert på EFACTS, som firma har antatt i sin analyse utforskes i en sensitivitetsanalyse.
- **Relativ doseintensitet (RDI) 100 %:** I JNHB sin hovedanalyse er RDI satt til 86,9 % basert på tall fra MOXle part 2. En doseintensitet på 100 % undersøkes i en sensitivitetsanalyse.
- **Mortalitet basert på log-logistisk kurvetilpasning:** I JNHB sin hovedanalyse er en eksponentiell kurvetilpasning valgt for overlevelse, i likhet med firma sin analyse basert på plausibilitet. Log-logistisk hadde en bedre statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, og utforskes i en sensitivitetsanalyse.

Tabell 10 Sensitivitetsanalyser for JNHB scenario 1 (relativ progresjon for omaveloksolon sammenlignet med SoC 0,45). Basert på maksimal AUP uten MVA for omaveloksolon. Per pasient. Diskonterte tall.

Sensitivitetsanalyse	Inkrementelle kostnader	Inkrementelle LYs	Inkrementelle QALYs	IKER	APT (udiskontert)
JNHB scenario 1	26 312 000	0,63	0,74	35 478 777	31,9
Nyttevekter basert på EFACTS	26 312 000	0,63	1,45	18 185 512	35,0
RDI 100 %	30 325 223	0,63	0,74	40 890 158	31,9
Mortalitet basert på log-logistisk kurvetilpasning	25 541 954	0,73	0,74	34 342 356	36,5

Tabell 11 Sensitivitetsanalyser for JNHB scenario 2 (relativ progresjon for omaveloksolon sammenlignet med SoC 0,90). Basert på maksimal AUP uten MVA for omaveloksolon. Per pasient. Diskonterte tall.

Sensitivitetsanalyse	Inkrementelle kostnader	Inkrementelle LYs	Inkrementelle QALYs	IKER	APT (udiskontert)
JNHB scenario 2	25 993 806	0,26	0,31	83 863 754	31,9
Nyttevekter basert på EFACTS	25 993 806	0,26	0,61	42 911 424	35,0
RDI 100 %	29 927 125	0,26	0,31	96 553 812	31,9
Mortalitet basert på log-logistisk kurvetilpasning	24 944 363	0,28	0,30	82 944 363	36,5

2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden 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 Friedreichs ataksi. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

I den helseøkonomiske modellen er det antatt en startalder på 20 år basert på fordeling av de ulike gruppene med ulike sykdomsdebut. Median alder for pasienter med Friedreichs ataksi i Norge antas å være 26 år, basert på en kartlegging av norske pasienter med Friedreichs ataksi fra 2014 (Wedding et al.⁶). Gjennomsnittlig alder ved diagnose er imidlertid 10-15 år og det forventes at nye pasienter vil starte behandling så tidlig som mulig, dvs. fra 16 år for de som får diagnosen før 16 år. DMP har beregnet absolutt prognosetap ved en startalder på 20 år i henhold til den helseøkonomiske modellen.

Tabell 12. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	20
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _A	52,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	20,6
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	31,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 32 QALY.

⁶ I. M. Wedding, M. Kroken, S. P. Henriksen, K. K. Selmer, T. Fiskerstrand, P. M. Knappskog, et al. Friedreich ataxia in Norway - an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet J Rare Dis* 2015 Vol. 10 Pages 108

3 Budsjettberegninger

Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Skyclarys i Norge

Biogen har estimert at det er 29 pasienter over 16 år med FA i Norge i år 2025 og antar en økning over tid basert på befolkningsvekst. Markedsandel antas å være 50 % det første året. Tabell 13 viser estimat for hvor mange pasienter som forventes å ha startet behandling de første 5 årene etter eventuell innføring.

Tabell 13 Pasienter som forventes å bli behandlet 2025-2029 ved eventuell innføring (Biogen sin antakelse)

	2025	2026	2027	2028	2029
Antall pasienter aktuelle for behandling	29	30	30	31	31
Forventet markedsandel	50 %	63 %	75 %	88 %	100 %
Antall pasienter som har startet behandling totalt	24	26	27	29	31

De medisinske fagekspertene er enig i at det er rimelig å anta et tall på rundt 30 pasienter over 16 år, med støtte i en publikasjon fra 2014 hvor det ble det identifisert 29 norske pasienter (Wedding et al.⁵). Av disse 29 pasientene var 6 under 16 år. DMP går ut ifra et antall på 30 pasienter over 16 år som er aktuelle for behandling i 2025, da det er rimelig å anta at antallet har økt noe de siste 10 årene, blant annet som følge av befolkningsvekst. De medisinske fagekspertene tror at opptaket vil skje relativt raskt, og at de aller fleste aktuelle pasienter vil starte behandling, da det per i dag ikke finnes noe behandling mot FA utenom symptomatisk behandling. DMP gjør derfor en antakelse om at 24 pasienter vil få behandling første år etter innføring, at de resterende 6 vil starte behandling i år 2, og at noen få deretter tilkommer i påfølgende år på grunn av nye tilfeller og befolkningsvekst.

Tabell 14. Antall nye pasienter hvert år de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter med FA > 16 år	30	30	30	31	31
Antall <u>nye</u> pasienter årlig som vil starte behandling med Skyclarys, dersom Skyclarys innføres	24	5	1	1	0

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Utgiftene er hensyntatt at en andel pasienter avslutter behandling over tid.

Tabell 15. Legemiddelutgifter per pasient for Skyclarys (hensyntatt seponering og relativ doseintensitet). Basert på maksimal AUP inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Skyclarys	3 453 589	2 484 429	2 332 676	2 188 764	2 052 303

Tabell 16 Legemiddelutgifter av Skyclarys delt opp etter pasienter per startår. Basert på maks. AUP inkl. mva. Udiskontert.

	2025	2026	2027	2028	2029
Utgifter til 24 pasienter som startet i år 1	82 886 135	59 626 302	55 984 218	52 530 335	49 255 275
Utgifter til 6 pasienter som startet i år 2		17 267 94	12 422 146	11 663 379	10 943 820
Utgifter til 1 pasient som startet i år 3			3 453 589	2 484 429	2 332 676
Utgifter til 1 pasient som startet i år 4				3 453 589	2 484 429
Utgifter til 0 pasienter som startet i år 5					0

Budsjettkonsekvenser

I beregning av budsjettkonsekvenser har DMP kun tatt hensyn til legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten. Andre kostnader for spesialisthelsetjenesten vurderes å være av mindre budsjettmessig betydning.

Tabell 17. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Skyclarys til behandling av Friedrichs ataksi. Basert på maks. AUP inkl. mva. Udiskontert.

	2025	2026	2027	2028	2029
Skyclarys blir innført	82 886 135	76 894 246	71 859 954	70 131 732	65 016 200
Skyclarys blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning	82 886 135	76 894 246	71 859 954	70 131 732	65 016 200

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 83 millioner NOK i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

4 Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen sier at det for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlige tilstander kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenlignet med andre tiltak. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel kan inngå i denne ordningen etter Legemiddelforskriften §14-5. Disse er:

1. **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
2. **Svært alvorlig tilstand:** Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår
3. **Stor forventet nytte av legemidlet:** Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

DMP vurderer av kriterium 1 er oppfylt, da antall pasienter med Friedreichs ataksi er estimert til å være 30-40 inkludert alle aldersgrupper. DMP vurderer også at kriterium 2 sannsynligvis er oppfylt da absolutt prognosetap er beregnet til 32 tapte leveår. Kriterium 3 anses imidlertid ikke oppfylt da beregnet QALY-gevinst er 0,74 og 0,31 i de to scenarioene til DMP.

Alle de tre veiledende kriteriene skal være oppfylt for at et legemiddel skal omfattes av ordningen.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med BSC. 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 . $A = x$.
- 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 aldre⁷. 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)⁸. Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 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 (helserelevante) 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 livskvalitetsvektene⁹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al.¹⁰ Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹¹, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹².

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 (56), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906),

⁷ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁸ 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.

⁹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹³ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁴ av rådata fra Stavem et al¹⁵. 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 helserelevante livskvalitetsstudier fra Europa¹⁶. 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).

¹³ | 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.

¹⁴ | rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁵ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁶ 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 livskvalitetsvekter 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 X: Kommentarer fra produsent

Biogen har fått muligheten til å inkludere kommentarer.