

Medicinrådets anbefaling vedr. tofersen til behandling af amyotrofisk lateral sklerose (ALS) med SOD1-mutation

*Nationalt dansk appendix til fælles nordisk
rapport*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. marts 2025

Ikrafttrædelsesdato 26. marts 2025

Dokumentnummer 209062

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tofersen (Qalsody)

Indikation Behandling af voksne patienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS), forbundet med en mutation i superoxiddismutase 1 (SOD1)-genet.

Lægemiddelfirma Biogen

ATC-kode N07XX22

Sagsbehandling

Proces Vurderingen er foretaget i det nordiske samarbejde JNHB

Anmodning modtaget fra ansøger 21. juni 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 29. august 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 7. februar 2025

Rådets anbefaling 26. marts 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 24 uger og 4 dage (124 arbejdsdage)
Der var clock-stop i sagen fra den 16. januar – 13. februar 2025, fordi ansøger ønskede længere tid til prisforhandling.

Fagudvalg Fagudvalget vedr. amyotrofisk lateral sklerose



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** tofersen som tillæg til standardbehandling for voksne patienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) med en mutation i superoxiddismutase 1 (SOD1)-genet.

ALS er en sjælden, progressiv neurodegenerativ sygdom, der påvirker motorneuroner i hjernen og rygmærven. Den nuværende standardbehandling består af riluzol og symptomlindring.

Medicinerådet vurderer, at det er meget usikkert, om der er effekt af at tillægge tofersen til nuværende standardbehandling. Dette skyldes, at det kliniske studie ikke kunne påvise en effekt på patienternes funktionsniveau målt ved "ALS Functional Rating Scale-Revised" (ALSFRS-R). Usikkerheden om effekten skyldes for kort opfølgningstid i studiet.

Tofersen administreres ved en injektion i rygmærsvæsken (lumbalpunktur) hver 4. uge. Behandlingen er forbundet med hyppige bivirkninger, hvoraf nogle er alvorlige. Bivirkningerne relaterer sig både til lægemidlet men også til administrationsformen.

Omkostningerne ved behandling er meget høje, især prisen på tofersen, men der er også betydelige omkostninger forbundet med administrationsformen. Medicinerådet vurderer, at effekten af behandlingen ikke er tilstrækkeligt dokumenteret, og at omkostningerne er uacceptabelt høje.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tofersen (Qalsody) til behandling af voksne patienter med amyotrofisk lateral sklerose (ALS) forårsaget af en mutation i superoxiddismutase 1 (SOD1)-genet.

Vurderingen omfatter relativ effekt, sikkerhed og omkostningseffektivitet og er udarbejdet i det nordiske samarbejde, Joint Nordic HTA-bodies (JNHB). Den fælles rapport, herefter kaldet JNHB-rapporten, er i denne sag udarbejdet af (Fimea) i Finland og Direktoratet for Medicinske Produkter (DMP) i Norge. Medicinrådet har været reviewer på vurderingen. Vurderingen er en engelsksproget rapport med resultatet af en sundhedsøkonomisk analyse baseret på norske priser og antagelser, der tager udgangspunkt i norske forhold. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Biogen.

Medicinrådets fagudvalg for ALS har været inddraget i vurderingen og har vurderet antagelserne i analysen, ligesom fagudvalget har drøftet data og kliniske vurderinger på et fagudvalgsmøde. Fagudvalget har læst og kommenteret rapporten i sin helhed.

Dette danske appendiks indeholder en opsummering af JNHB-rapporten samt resultater fra den sundhedsøkonomiske analyse tilpasset Medicinrådets metoder. Forskellene mellem den sundhedsøkonomiske analyse i den fælles JNHB-rapport og den danske analyse i indeværende appendiks er følgende:

- Angivelse af resultater i DKK.
- Anvendelse af danske lægemiddelpriser
- Anvendelse af danske DRG-takster for omkostninger til administration
- Valutaomregning af omkostninger relateret til monitorering og behandling af ALS og behandling af bivirkninger
- Anvendelse af Medicinrådets diskonteringsrate på 3,5 %
- Budgetkonsekvensanalysen er baseret på det estimerede antal patienter i Danmark.

Amyotrofisk lateral sklerose

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en sjælden, progressiv neurodegenerativ motorneurony sygdom, der er kendetegnet ved tab af både øvre og nedre motoriske neuroner samt deres axoner. Det progressive tab af motorneuroner resulterer i motoriske symptomer, som kan inkludere problemer med at synke og tale, respiratorisk insufficiens samt kramper, spasticitet, svaghed og atrofi af muskler (1). Derudover estimeres det, at cirka halvdelen af ALS-patienter oplever ekstra-motoriske symptomer, som omfatter kognitive og adfærdsmæssige forstyrrelser, dette er dog sjældent hos patienter med SOD1-mutation. Symptomerne kan begynde i ben/arme eller som bulbar debut, hvor de første symptomer inkluderer problemer med at tale og synke.



Ud over debutstedet varierer sygdommens progressionsmønster, hastighed og debutalder mellem patienter. Det estimeres, at ALS i gennemsnit fører til død cirka 3 år efter symptomdebut (medianer fra forskellige studier varierer fra 1,6 til 5,2 år), normalt som følge af respirationssvigt. I en europæisk population er den mediane diagnosealder rapporteret til 67,0 (IQR: 59,0-74,0) år for kvinder og 65,2 (IQR: 56,0-72,2) år for mænd (2).

Årsagerne til ALS er stadig stort set ukendte, og de anses for at være multifaktorielle bestående af genetiske, miljømæssige og livsstilsrelaterede faktorer. Estimerer af incidens- og prævalensrater er præsenteret i Tabel 1. Cirka 5-10 % af ALS-tilfældene klassificeres som familiær ALS baseret på familiehistorie, mens den resterende majoritet (90-95 %) af ALS-tilfældene klassificeres som sporadisk ALS. Det estimeres, at 70 % af de familiære ALS-tilfælde og 10 % af de sporadiske ALS-tilfælde kan tilskrives kendte monogene mutationer, hvoraf de mest almindelige er mutationer i C9orf72, SOD1, TDP-43 og FUS-generne.

Der er over 200 identificerede mutationer i SOD1-genet. Type af patogen variant synes også at have en effekt på debutalderen samt overlevelse. For eksempel A4V/AV5-varianten, som er den mest udbredte SOD1-mutationsvariant i Nordamerika, er forbundet med kort overlevelse (gennemsnit på 1,1 år) (7-9). En anden almindelig variant, homozygot D91A, er især almindelig i Nordeuropa og er forbundet med betydeligt længere overlevelse (gennemsnit på 11,4 år) (7, 10). Heterogenitet i sygdommen og varianterne imellem er en udfordring for vurdering af behandlinger.

I Danmark er ALS med SOD1-mutation meget sjælden. Der er en prævalens på ■■■ patienter, og der forventes ■■■ ny patient hvert 3. år. Grundet meget få patienter i Danmark er det vanskeligt at estimere en typisk sygdomsudvikling for danske patienter med SOD1. Baseret på klinisk erfaring er der ikke særlige mutationer i SOD1 (hverken langsom eller hurtigt progredierende), som er hyppigere end andre i Danmark, mens langsomt progredierende mutationer anses som værende de mest hyppige i andre nordiske lande.

Tofersen

Tofersen (Qalsody) er indiceret til behandling af voksne patienter med ALS, forbundet med en mutation i SOD1-genet. Tofersen er godkendt under "*extraordinary circumstances*" af EMA.

Tofersen er til intratekal anvendelse ved lumbalpunktur.

Den anbefalede dosis er 100 mg tofersen pr. behandling. Behandling med tofersen skal påbegyndes med 3 støddoser administreret med 14-dages mellemrum. En vedligeholdelsesdosis skal derefter administreres én gang hver 28. dag.

Behovet for fortsat behandling skal evalueres regelmæssigt og overvejes for den enkelte patient, afhængigt af patientens kliniske præsentation og respons på behandlingen. Behandlingen er potentielt livslang.



Nuværende behandling i Danmark

Der er ingen helbredende behandlinger for ALS. Riluzol er det eneste godkendte lægemiddel til ALS i EU. Baseret på kliniske studier kan riluzol forlænge livet for ALS-patienter med cirka 2-3 måneder (13). Bivirkningerne af riluzol anses for at være mindre alvorlige samt reversible ved ophør. Riluzol tilbydes generelt til alle patienter, dog stopper nogle patienter (ca. 20 %) grundet bivirkninger.

Symptomer på ALS kan derudover behandles med gængse lægemidler samt med fysioterapi, ergoterapi og taleterapi. I de senere stadier af sygdommen kræves der også ofte hjælpemidler til mobilitet, mekanisk ventilation samt palliativ pleje.

Tofersen forventes at blive givet som tillæg til nuværende standardbehandling og sammenlignes derfor i denne vurdering med standardbehandling alene.

Effekt og sikkerhed

Effekt og sikkerhed for tofersen er sammenlignet med placebo i det kliniske studie VALOR part C med en varighed på 28 uger. Patienter var randomiseret 2:1 til tofersen (n=72) eller placebo (n=36). ITT-populationen blev yderligere opdelt i to subpopulationer, hhv. hurtigt progredierende (mITT) eller langsomt progredierende (non-mITT) ud fra prædefinerede kriterier. Det primære endepunkt var ændring fra baseline på Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised (ALSFERS-R) i subpopulationen med hurtig progression (mITT). ALSFRS-R er et vidt anvendt scoringssystem (score: 0-48) til vurdering af funktionsevne, handicap og sygdomsprogression hos ALS-patienter. Andre endepunkter var ændring fra baseline i *slow vital capacity*, *hand-held dynamometry megascore*, SOD1-koncentration i cerebrospinal væske (CSF-SOD1), koncentration af neurofilament light chains (NfL) i plasma, livskvalitet samt overlevelse.

Patienter, som havde deltaget i VALOR part A, B eller C, kunne indgå i open label extension-studiet VALOR-OLE, hvor alle deltagere fik tofersen.

Det er vanskeligt at vurdere, om patientpopulationen i VALOR ligner de danske patienter, eftersom der er meget få patienter i Danmark. Der er dog ikke noget, som umiddelbart adskiller sig betydeligt fra danske patienter.

Effekt:

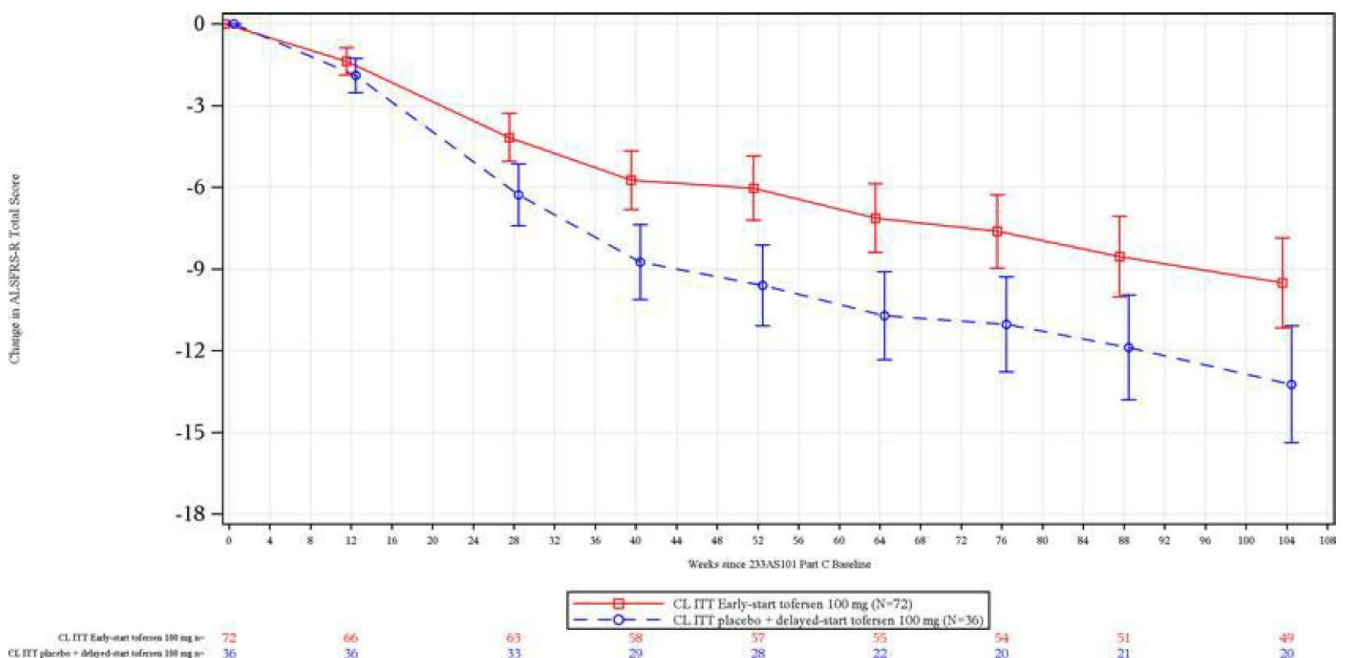
Ved uge 28 var ændringen fra baseline på ALSFRS-R -6,98 point i tofersenarmen og -8,14 point i placeboarmen (mITT). Der var ingen statistisk signifikant forskel mellem armene på det primære effektmål (1,2 points (95 % CI: -3,2; 5,5)). Tilsvarende resultater blev set i hele ITT-populationen (2,1, (95 % CI: -0,3; 4,5)). Blandt de sekundære effektmål blev der ikke påvist forskel i *slow vital capacity* og *hand-held dynamometry megascore*. Der blev observeret en reduktion i biomarkørerne CSF-SOD1 og NfL.

Effekt på livskvalitet varierede på tværs af måleinstrumenter. Der var effekt på det generiske instrument EQ-5D i mITT-populationen, men ikke på det sygdomsspecifikke instrument *Amyotrophic Lateral Sclerosis Assessment Questionnaire 5-Item Form* (ALSAQ-5) og heller ikke på mål for træthed ved *fatigue severity scale* (FSS). Der var ét dødsfald i den randomiserede del af studiet.



I VALOR+OLE-studiet blev patientpopulationen ikke opdelt i langsom og hurtig progression. En sammenligning mellem early og delayed start tofersen viste, at for samtlige effektmål (inkl. død) ved uge 52 var der en statistisk signifikant forskel på at starte tofersen tidligt ift sent. Medicinrådet bemærker, at ALFRS-R falder over tid trods behandlingen, og at behandlingen derfor ikke kan stoppe progressionen af sygdommen for en gennemsnitlig patient.

Figur 1 herunder viser en analyse af ALSFRS-R fra uge 0-104. Figuren er taget fra EMAs EPAR. Der er foretaget imputation af værdierne ved antagelsen om "missing at random", hvilket er usikkert, om er gældende. Ifølge EMA indikerer disse data, at tofersen kan forsinke sygdomsudvikling. Forskellen mellem early og delayed start tofersen ser ud til at være stabil efter overkrydningen ved uge 28.



Figur 1: Ændring fra baseline (+/- SE) for ALSFRS-R i uge 0-104 fra VALOR part C + VALOR OLE pooled ITT-population. Analysen er ANCOVA "missing at random"-antagelse.

Biomarkørerne CSF-SOD1 og NfL viste en vedvarende reduktion uanset starttidspunkt for tofersen.

Der er meget stor usikkerhed om effekten af tofersen, og VALOR part C-studiet fejlede ift. at vise effekt af tofersen på det primære effektmål, selvom de fleste punktestimater var til fordel for tofersen. Mulige årsager til dette kan være den korte varighed af studiet i forhold til den observerede sygdomsprogression i placebogruppen, og den tid det tager for lægemidlet at opnå den fulde potentielle virkning.

I tråd med virkningsmekanismen for tofersen var der reduktion i CSF-SOD1, og der var også reduktion i NfL, som er en uspecifik markør for skader på axoner og tab af motor neuroner.



Open label extension studiefasen understøttede også, at der kan være effekt af tofersen, som viser sig over længere tid, selvom denne studiefase også er meget usikker på grund af den manglende kontrolarm. Effekten på overlevelse er særlig usikker pga. få events og en antagelse om proportional hazards, som er tvivlsom.

Ved uge 104 var der stadig 44 patienter (61,1 %) i behandling med tofersen early start og 16 patienter (44,4 %) ved late start. Dette anses som værende en relativt lang overlevelse for patientgruppen som helhed, men på grund af den manglende kontrolarm er det usikkert, hvor stor en del, som skyldes tofersens effekt, og hvor stor en del, som skyldes sygdomsheterogenitet, dvs. en større andel patienter med naturlig langsommere sygdomsprogression i studiet.

Reduktion i NfL understøtter, at der kan være en klinisk effekt af tofersen, men det er usikkert, hvor stor en ændring på NfL, der skal til for at opnå en klinisk relevant forbedring af sygdommen. NfL er en vigtig biomarkør for ALS. NfL er et strukturelt protein i axoner, og dets niveauer stiger i cerebrospinalvæsken og blodet som følge af axonal skade eller degeneration. Anvendelsen af NfL som biomarkør i ALS er allerede bredt accepteret i det videnskabelige samfund, og NfL kan bruges som en prognostisk biomarkør i ALS, da dets niveauer korrelerer med sygdomsprogression og overlevelse. Over det naturlige sygdomsforløb af ALS er NfL-niveauerne relativt stabile, hvilket gør det lettere at tilskrive mulige ændringer i dets niveauer til en effekt af selve behandlingen. Derfor er der potentiale for NfL som en responsbiomarkør, men der er stadig behov for mere evidens for fuldt ud at understøtte, at ændringer i NfL-niveauer pålideligt kan forudsige kliniske fordele ved eksperimentelle behandlinger, og der er ingen eksterne data til at understøtte, hvilke niveauer af reduktion af NfL der kan være nødvendige for klinisk effekt for patienter med symptomatisk ALS.

NfL kan også bruges som en diagnostisk markør til at bestemme fænokonvertering, hvilket refererer til overgangen fra en præsymptomatisk tilstand til en klinisk manifest sygdom. Stigninger i NfL-niveauer kan forudsige forestående fænokonvertering og kan således vejlede klinikere og patienter i beslutninger om tidspunktet for behandlinger, der kan forlænge livet eller opretholde livskvaliteten. I tråd med disse betragtninger sås numerisk større forskelle i ALSFRS-R mellem tofersen og placebo over 28 uger hos patienter med baseline NfL-værdier over medianen [gennemsnitlig forskel (95 % CI) 3,9, (-1,0;8,9)] sammenlignet med patienter med baseline NfL-værdier under medianen [0,6, (-1,3,4,2)].

Sikkerhed:

I den placebokontrollede fase var der flere alvorlige uønskede hændelser i tofersenarmen sammenlignet med placebo (18,1 % vs. 13,9 %). Hændelserne i tofersenarmen omfattede myelitis (2,7 %), øget intrakranielt tryk og/eller papilødem (2,7 %), radiculitis (1,4 %) and aseptisk meningitis (1,4 %). De mest almindelige bivirkninger, der blev observeret, var smerte, artralgi, træthed, forhøjede hvide blodlegemer i cerebrospinalvæsken (CSF), øget CSF-protein, myalgi og feber. Hændelser relateret til injektion ved lumbal punktur var hyppige (> 80 %) og omfattede proceduremæssig smerte, hovedpine, rygsmerter og post-lumbal punktur syndrom.



De gentagne lumbale punkturer, og bivirkninger relateret til selve injektionen samt andre alvorlige bivirkninger er en væsentlig bekymring særligt for patienter med SOD1-ALS med langsom sygdomsprogression og i de sene sygdomsstadier. Det er derfor væsentligt at forholdet mellem effekt og bivirkninger nøje afvejes for hver enkel patient, og at der fastsættes start- og stop-kriterier for behandlingen.

Andre overvejelser vedr behandling:

Patientrepræsentanten forklarer, at i valget mellem et (hurtigt)progrederende sygdomsforløb, der er 100 % dødeligt, og en mulig livsforlængende behandling, så vil de fleste være villige til acceptere en del bivirkninger. Derfor er det også vigtigt, at det løbende vurderes i samtaler mellem patient og behandlende læge, om der er balance mellem effekt og bivirkninger. Set fra et patientperspektiv vil en sygdomsmodificerende effekt kunne betyde, at patienten vil kunne fastholde et job (evt fleksjob) i længere tid, forlænge et social- og familieliv, have mindre behov for hjælpeforanstaltninger (eller tiden til behov for disse kan udskydes).

Der er i øjeblikket ingen retningslinjer for, hvornår behandlingen skal stoppes, og der var ingen stopregler i kliniske studier. En patientrepræsentant forklarer, at det vigtigste formål med behandlingen bør være at forlænge den aktive del af livet. De kliniske eksperter i Finland, Sverige, Danmark og Norge er enige om, at behandlingen kan stoppes i de avancerede stadier af sygdommen. De mulige årsager til at stoppe behandlingen kan være flytning til et plejehjem, brug af respirator eller mangel på levende motorneuroner (da behandlingen er designet til at opretholde motorneuronfunktion). Beslutningen om at stoppe behandlingen kan også komme fra patientens individuelle tolerance.

Omkostningseffektivitet:

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse baseret på en Markov-model.

I den sundhedsøkonomiske analyse estimeres omkostningseffektiviteten af tofersen + SoC sammenlignet med SoC alene. Modellen er baseret på fem sygdomsstadier (+ død), som afhænger af funktionel klassifikation (MiToS klassifikation). MiToS klassifikation er bestemt ud fra ALSFRS-R, som er målt i VALOR-studiet. En anden måde at inddele sygdommens sværhedsgrad er "Kings sygdomsklassifikation", som kan vælges i stedet for MiToS-klassifikation i den sundhedsøkonomiske model.

Sygdomsudvikling for komparatorarmen er modelleret ud fra data fra PRO-ACT-databasen, som består af mere end 3.500 ALS-patienter med ALSFRS-R-data, som har deltaget i kliniske studier. Effekten af tofersen+SoC versus SoC alene er bestemt ud fra VALOR-data, hvor effekten bestemmes som tid fra baseline til første progression i MiToS-klasse og tid til død ved antagelse om konstant hazard ratio. Analyserne er justeret for overkrydsning, fordi alle patienter krydsede over til tofersen efter 28 uger.



Der er betydelig usikkerhed ved den estimerede effekt i den sundhedsøkonomiske model. Usikkerheden om effekten af tofersen er generelt stor, ligesom det tidligere er beskrevet i den kliniske gennemgang. Herudover er det en stor usikkerhed, at der kun anvendes tid til første sygdomsprogression som mål for effekt i modellen, og at der antages den samme konstante effekt på alle bevægelser i modellen ved brug af den estimerede hazard ratio fra tid til første sygdomsprogression. Analysen anvender justering for overkrydsning, hvilket ligeledes gør analysen meget usikker, fordi tiden inden overkrydsning var kort, og fordi alle patienter krydsede over ved uge 28.

Grundet den store usikkerhed har JNHB valgt at analysere flere mulige scenarier, hvor det mindst konservative scenarie er ansøgers analyse med overkrydsningsjusterede effektestimater, og ITT-analysen uden overkrydsningsjustering er det mest konservative scenarie.

Der er også betydelig variation i sygdomsprogression blandt ALS-patienter med SOD1-mutation. De nordiske lande (udover Danmark) har en overvægt af patienter med langsommere sygdomsprogression. Derfor indgår der i analysen også forskellige HR for sygdomsudvikling (fra HR=1 til HR=0,2 for SOD1-ALS sammenlignet med den generelle ALS-population) svarende til et spænd i overlevelsen for SoC-armen på hhv. median 1,3 år og 11,2 år. En HR på 0,8 ser ud til at have en god overensstemmelse med sygdomsudviklingen i komparatorarmen i VALOR.

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres dermed som en matrice, hvor der antages forskellige estimater både for effekt og for den naturhistoriske sygdomsudvikling.

HRQoL for patienter er estimeret ud fra VALOR+OLE-data og afhænger af MiToS-stadie. Data er inkluderet i modellen som EQ-5D-3L med UK-vægte. Der anvendes et vægtet gennemsnit for nogle af de sene sygdomsstadier for at sikre, at utility-værdier falder i takt med stigende MiToS-stadie. Utilityværdier fra eksternt litteratur testes i følsomhedsanalyser. Der er inkluderet tab af utility ved de væsentligste bivirkninger.

Behandlingstid med tofersen er estimeret ud fra VALOR-data med antagelse om konstant rate for behandlingsophør. Følsomhedsanalyser undersøger behandlingsstop i de sidste sygdomsstadier, men dette har ikke afgørende betydning for modellens resultat.

Administrationsomkostninger er beregnet med dansk DRG-takst.

Administrationsomkostningerne er relativt høje, da tofersen administreres intratekalt hver 4. uge. Omkostninger til monitorering og underliggende behandling af ALS estimeres ud fra frekvenser fra et engelsk studie og omfatter ydelser fra både primær, sekundær og den kommunale sektor fordelt på MiToS-stadier. Svenske takster for de forskellige ydelser er herefter appliceret og omregnet til danske kroner. De forskellige omkostninger i Danmark kan variere fra engelske data, men det er vanskeligt at vurdere hvor meget. Hvis man øger omkostningerne til sygdomsmonitorering og underliggende behandling, vil stigningen i omkostninger i tofersen-armen være relativt større end for SoC, fordi patienterne i tofersen-armen i modellen lever længere og opholder sig længere i alle stadier.



Resultatet er i JNHB-rapporten præsenteret som matricer for QALY-gevinst, omkostninger og ICER. For danske forhold vil det være mest aktuelt at se på en HR på 1 eller 0,8 for sygdomsprogression svarende til de to øverste rækker i resultatmatricerne. Her estimeres QALY-gevinster mellem 0,21 og 0,95 med tilsvarende inkrementelle omkostninger mellem [redacted] DKK og ICER estimerer på mellem [redacted] DKK. Tabel A udspecificerer resultatet for et "mellem scenarie".

QALY-gevinsten drives primært af øget levetidsgevinst ved tofersen-behandling, hvor effekten (HR), der anvendes for tofersen, er af afgørende betydning. Resultatet er herudover følsomt overfor valg af data for HRQoL og valg af MiToS vs. Kings klassifikationssystem. Forskellen i omkostninger drives af omkostninger til tofersen, omkostninger til administration af tofersen via lumbalpunktur og omkostninger til monitorering og underliggende behandling af sygdommen.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for et udvalgt "mellem scenarie" for tofersen + SoC sammenlignet med SoC, DKK, diskonterede tal

	Tofersen+SoC	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,82	1,79	1,03
Totale QALY	1,25	0,80	0,45
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 5.245.138	
		Beregnet med SAIP: [redacted]	
		Beregnet med AIP: 11.939.141	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: [redacted]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet anvender fagudvalgets estimat for patientantal, dvs. at der er [redacted] patienter det første år, og derefter [redacted] ny patient hvert 3. år.

Medicinrådets analyse viser, at anbefaling af tofersen vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 8,5 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Effekt og sikkerhed	14
2.	Sundhedsøkonomisk analyse	14
2.1	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	15
2.2	Omkostninger	15
2.2.1	Lægemiddelomkostninger	15
2.2.2	Hospitalsomkostninger	15
2.2.3	Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	16
2.2.4	Patientomkostninger	16
2.2.5	Omkostninger til genetisk test.....	16
2.3	Resultater.....	17
2.3.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse tofersen vs. SoC	17
2.3.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	19
3.	Budgetkonsekvenser.....	20
3.1	Estimat af patientantal og markedsandel	20
3.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	21
4.	Referencer.....	22
5.	Sammensætning af fagudvalg	23
6.	Versionslog.....	24



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 23.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurderinger er medtaget i JNHB-rapporten. Herudover gør følgende sig gældende i vurderingen af effekt og sikkerhed:

I Danmark er ALS med SOD1 mutation meget sjælden. Der er en prævalens på [redacted] patienter og der forventes [redacted] ny patient hver 3. år. Grundet meget få patienter i Danmark er det vanskeligt at estimere en typisk sygdomsudvikling for danske patienter med SOD1. Baseret på klinisk erfaring er der ikke særlige mutationer i SOD1 (hverken langsom eller hurtigt progredierende), som er hyppigere end andre i Danmark, mens langsomt progredierende mutationer anses som værende de mest hyppige i andre nordiske lande.

2. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinerådets vurderinger er medtaget i JNHB-rapporten og vurderingen af den sundhedsøkonomiske model er tilstrækkeligt afspejlet i JNHB-rapporten. Der er derfor ingen ændringer i selve vurderingen af den sundhedsøkonomiske analyse.

Den sundhedsøkonomiske analyse i JNHB-rapporten er udfærdiget af DMP med priser i norske kroner, og antagelser, der tager udgangspunkt i norske forhold og metoder anvendt i Norge.

Medicinerådet har tilpasset til Medicinerådets metoder. Tabel 1 viser et overblik over Medicinerådets ændringer i forhold til JNHB-analysen, mens de enkelte ændringer gennemgås i de følgende afsnit.

Tabel 1: Ændringer fra JNHB-analyse til Medicinerådets analyse

	JNHB	Medicinerådet
Lægemiddelpriser	Norske priser (NOK)	Danske priser (DKK)
Taksering af hospitalsomkostninger (administration og monitorering) og omkostninger til behandling af bivirkninger	Svenske takster omregnet til norske kroner	Svenske takster omregnet til danske kroner
Patientomkostninger	Norske satser	Danske satser
Diskonteringsrate	3 %	3,5 %



2.1 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I JNHB-analysen anvendes EQ-5D-3L med engelske præferencevægte, da dette er DMPs foretrukne input. EQ-5D-5L var indsamlet direkte i VALOR studiet. I JNHB-analysen er der derfor brugt en mapping-algoritme for at konvertere besvarelser indsamlet på 5L til 3L. EQ-5D-5L med danske præference vægte var ikke indsendt af ansøger og kan derfor ikke anvendes i Medicinrådets analyser. De øvrige usikkerheder beskrevet i den fælles JNHB-rapport er fortsat gældende.

I JNHB-rapporten indgår en følsomhedsanalyse med HRQoL for pårørende. Pårørendes livskvalitet indgår ikke i Medicinrådets vurderinger jf. Medicinrådets metodevejledning.

2.2 Omkostninger

2.2.1 Lægemiddelomkostninger

Medicinrådet estimerer lægemiddelomkostninger på baggrund af sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

Tabel 2. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august, 2024)

Lægemiddel	Administrationsform	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Tofersen	Intratekal	100 mg	1		Amgros
Riluzole	Oral	50 mg	56		Amgros

2.2.2 Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostningerne omfatter administration af lægemidler, der administreres intravenøst (Tabel 4) og omkostninger til rutinemæssig monitorering og behandling af sygdommens forskellige stadier (Tabel 5). Frekvenser forbundet med administration og monitorering er de samme som i den fælles JNHB-analyse. Omkostninger til injektion er baseret på dansk DRG-takst, mens omkostninger til monitorering og behandling af sygdommen er bestemt ved frekvenser fra et engelsk studie, svenske enhedsomkostninger og en valutaomregning fra svenske til danske kroner. Sempel valutaomregning er anvendt til disse omkostninger, fordi det er vurderet ikke at være af afgørende betydning for beslutningen, om der anvendes danske takster fremfor svenske takster. Derfor kan en vis usikkerhed accepteres. Det drejer sig om ressourcerne opgjort i tabel 19 i JNHB-rapporten. De forskellige omkostninger i Danmark kan variere fra engelske data, hvilket er en usikkerhed.

Tabel 4 viser de årlige omkostninger per sygdomsstadier ud fra de anvendte svenske takster og valutaomregning til DKK. Medicinrådet vurderer, at omkostningerne er lave i forhold til sygdommens alvorlighed. Ved øgede omkostninger vil omkostninger til tofersen+SoC stige mere relativt til SoC, fordi patienterne i modellen lever længere og



forbliver i alle stadier over længere tid. Den simple tilgang med valutaomregning medfører en mindre usikkerhed om omkostningsniveauet, samtidig med at der er stor usikkerhed ved anvendelse af engelske data.

Tabel 3. Administrationsomkostninger

Ressourceforbrug	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Intrathekal injektion	9.534	DRG-takster 2024: 01MA06 [1]

Tabel 4. Årlige omkostninger per stadie

	MiToS stage/King's stage (DKK)				
	HS 0/1	HS 1/2	HS 2/3	HS 3/4a	HS 4/4b
MiToS stadie	77.511	119.900	134.703	170.096	189.169
King's stadie	74.246	85.956	90.805	147.690	147.690

2.2.3 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Bivirkningsrater og typer er uændrede fra JNHB-analysen. Medicinrådet anvender valutaomregning fra svenske takster for omkostninger relaterede til uønskede hændelser. Sempel valutaomregning er anvendt fordi det er vurderet ikke at være af afgørende betydning for beslutningen om der anvendes danske takster fremfor svenske takster. Det drejer sig om ressourcerne opgjort i tabel 16 i JNHB-rapporten (limb pain and back pain, radiculitis, myelitis).

2.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger relateret til administrationsbesøg på hospitalet (effektiv tid på hospitalet, ventetid og transporttid) er inkluderet i JNHB-modellen.

I det danske appendiks antages hver administration af tofersen at være forbundet med et tidsforbrug på 1,5 timer for patienten på hospitalet. I forbindelse med administration af tofersen er der inkluderet en transportomkostning på 140 DKK pr. hospitalsbesøg.

2.2.5 Omkostninger til genetisk test

Medicinrådet ekskluderer omkostninger til genetisk testning ligesom i JNHB-analysen, da dette tilbud allerede er indført i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at der er mulighed for at flere vil tage imod test, hvis tofersen anbefales og at testsvar ville skulle foreligge hurtigere. Dette er ikke medregnet i modellen.



2.3 Resultater

2.3.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse tofersen vs. SoC

Resultatet er i JNHB rapporten præsenteret som matricer for QALY gevinst, omkostninger og ICER, se Tabel 5, Tabel 6 og Tabel 7 for resultater i danske kroner.

For danske forhold vil det være mest aktuelt at se på HR på 1 eller 0,8 for sygdomsprogression svarende til de to øverste rækker i resultatmatricerne. Her estimeres QALY-gevinster mellem 0,21 og 0,95 med tilsvarende omkostninger mellem 3,8 og 8,3 mio. DKK og ICER estimerer på mellem 9,3 og 18,5 mio DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 3,8 og 8,3 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 9,3 og 18,5 mio DKK pr. QALY.

QALY-gevinsten drives primært af øget levetidsgevinst ved tofersen-behandling, hvor effekten der anvendes for tofersen er af afgørende betydning. Resultatet er herudover følsomt overfor valg af data for HRQoL og valg af MiToS vs. Kings klassifikationssystem. Forskellen i omkostninger drives af omkostninger til tofersen, omkostninger til administration af tofersen via lumbal punktur og omkostninger til monitorering og behandling af sygdommen.

Den ændrede diskontering (3,5 % vs. 3 %) er af minimal betydning for både omkostninger og QALYs.

Tabel 5. Resultat af Medicinrådets analyse, inkrementelle QALYs

<i>HR for progression</i>	<i>0,61</i>	<i>0,63</i>	<i>0,65</i>	<i>0,67</i>	<i>0,69</i>
<i>HR for mortalitet</i>	<i>0,12</i>	<i>0,26</i>	<i>0,39</i>	<i>0,525</i>	<i>0,66</i>
<i>HR for naturlig progression for SOD1 ALS</i>	Inkrementelle QALY				
<i>1</i>	0,79	0,51	0,37	0,27	0,21
<i>0,8</i>	0,95	0,62	0,45	0,33	0,25
<i>0,6</i>	1,17	0,79	0,44	0,43	0,32
<i>0,4</i>	1,44	1,03	0,77	0,58	0,43
<i>0,2</i>	1,70	1,33	1,05	0,81	0,61
<i>0,1</i>	1,53	1,26	1,03	0,82	0,61



Tabel 6. Resultat af Medicinrådets analyse, inkrementelle omkostninger

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			

Tabel 7. Resultat af Medicinrådets analyse, ICER

■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			
■	■	■	■	■	■
■	■	■			

Tabel 10 viser et mere detaljeret overblik over resultatet af analysen for et "mellem-scenario", hvor der anvendes HR = 0,8 for naturlig progression for SOD1 ALS sammenlignet med generel ALS-population, HR for tofersen vs. SoC for progression på 0,65 og 0,39 for mortalitet.

Tabel 8. Resultatet af Medicinrådets analyse af "mellem scenarie", diskonterede tal

	Tofersen	SoC	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	326.323	0	326.323



	Tofersen	SoC	Forskel
Monitoreringsomkostninger	6.576	0	6.576
Helbredsstadier	296.103	188.710	107.393
Bivirkningsomkostninger	20.139	4.335	15.804
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	2,82	1,79	1,03
Totale QALY	1,25	0,80	0,45

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 5.245.138
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 11.939.141
	Beregnet med SAIP: ■

2.3.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet viser resultatet for de følsomhedsanalyser, der i JNHB-rapporten viste sig at være af størst betydning eller af relevans for dansk klinisk praksis.

Følsomhedsanalyserne viser, at resultatet er følsomt overfor valg af data for HRQoL og valg af MiToS vs. Kings klassifikations system. Resultatet er robust overfor tilføjelse af stopregel i de sidste sygdomsstadier og for ændring i hospitalsomkostninger med +/-10 %.

Tabel 9. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med "mellem-scenarie", tofersen + SoC vs. SoC, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af "mellem-scenarie"	-	0,45	■	■



King's staging system	Anvendelse af klassificeringssystem	0,54	■	■
Utility værdier fra ekstern litteratur Moore et al: 0.71 for stage 0, 0.48 for stage 1, 0.36 for stage 2, 0.33 for stage 3, 0.25 for stage 4	Usikkerhed omkring utility værdier	0,56	■	■
Ophør i MiToS stage 4	Behandlingsophør	0,44	■	■
Ophør i MiToS stage 3/4		0,42	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Medicinerådet præsenterer i denne sag ikke en probabilistisk sensitivitsanalyse (PSA), da der vurderes at være så store usikkerheder forbundet med det data, analysen er baseret på, at en PSA ikke vil bidrage med yderligere beslutningsstøtte.

3. Budgetkonsekvenser

3.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der vil være ca. ■ patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med tofersen. Medicinerådet vurderer at der er ■ patienter i første år og herefter ■ ny patient hver 3. år. På baggrund af dette vurderes det at være realistisk at der vil være ■ patienter om året der ved en anbefaling vil modtage behandling med tofersen, se Tabel 10.

Tabel 10. Medicinerådets estimat af patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales				
Tofersen +SoC	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
			■		
Tofersen +SoC	■	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■

3.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet vurderer, at anvendelse af tofersen vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 8,5 mio. DKK i år 5.

Table 11. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



4. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. Takstsystem 2024 [internet]. 2023 [citeret 17. september 2024]. Tilgængelig fra: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2024/takstvejledning_2024.pdf
2. Foreningen af Praktiserende Speciallæger. Takstkort 29A - laboratorieundersøgelser. 2024 [citeret 17. september 2024]; Tilgængelig fra: <https://laeger.dk/media/sn5et2xh/laboratorieundersogelser-april-2024.pdf>



5. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende amyotrofisk lateral sklerose (ALS)

Forperson	Indstillet af
Kirsten Svenstrup <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Neurologisk Selskab og Region Hovedstaden

Medlemmer	Udpeget af
Jakob Blicher (næstforperson) <i>Professor, overlæge</i>	Region Nordjylland
Mia Henitzelmann <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Christian Winterberg <i>Læge</i>	Region Syddanmark
Johan Stender <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Gine Stobberup <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Mads Kjølby <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Jette Odgaard Villemoes <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Signe Versterre <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



6. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. marts 2025	Godkendt af Medicinrådet.

x

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk