

Medicinrådets anbefaling vedr. omaveloxolone til behandling af Friedreichs ataksi hos voksne og unge ≥ 16 år

*Nationalt dansk appendix til fælles nordisk
rapport*

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. januar 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. januar 2025

Dokumentnummer 206610

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Omaveloxolone (Skyclarys)

Indikation Til behandling af Friedreichs ataksi hos voksne og unge i alderen 16 år og derover.

Lægemiddelfirma Biogen

ATC-kode N07XX25

Sagsbehandling

Proces Vurderingen er foretaget i det nordiske samarbejde JNHB.

Anmodning modtaget fra ansøger 15. april 2024

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 15. august 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. december 2024

Rådets anbefaling 29. januar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 23 uger (115 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende sjældne medfødte sygdomme hos børn



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** omaveloxolone til behandling af Friedreichs ataksi.

Friedreichs ataksi er en arvelig og sjælden sygdom, der nedbryder nervesystemet og typisk diagnosticeres i barndommen eller hos unge voksne. Sygdommen er meget alvorlig og medfører både motoriske handicap og markant nedsat levealder. Medicinrådet har derfor inddraget alvorlighedsprincippet i sin beslutning.

Omaveloxolone kan forsinke sygdommens udvikling, målt ved *Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale* (mFARS), sammenlignet med *best supportive care*-behandling, men det er usikkert, hvor længe effekten af behandlingen varer ved, og hvor meget livskvaliteten forbedres. Lægemidlet er ikke undersøgt i forhold til overlevelse eller komorbiditeter til sygdommen.

De mest almindelige bivirkninger ved omaveloxolone inkluderer hovedpine, kvalme, træthed og mavesmerter. Disse bivirkninger er generelt milde til moderate i alvorlighed.

Omkostningerne ved behandlingen er meget høje. Medicinrådet vurderer, at omkostningerne er urimeligt høje i forhold til effekten, selv når alvorlighedsprincippet tages i betragtning.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet omaveloxolone (Skyclarys) til behandling af Friedreichs ataksi hos voksne og unge i alderen 16 år og derover.

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 Direktoratet for medicinske produkter (NOMA) i Norge og Medicinrådet. Vurderingen er en engelsksproget rapport med resultatet af en sundhedsøkonomisk analyse baseret på danske priser og antagelser. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Biogen.

Medicinrådets fagudvalg for sjældne medfødte sygdomme hos børn 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 nationale danske appendix indeholder en opsummering af JNHB-rapporten.

Friedreichs ataksi

Friedreichs ataksi (FA) er en arvelig neurodegenerativ sygdom, der er forårsaget af ændringer i det gen, der koder for frataxin. Sygdommen har ofte en tidlig debut i barndommen eller ung voksen alder. "Atypisk" FA med sen indtræden og langsommere sygdomsprogression findes også, men er sjældent sammenlignet med klassisk FA. Sygdommen er karakteriseret ved tiltagende motorisk handicap, skeletproblemer, hjertesygdom, diabetes og nedsat levealder med en gennemsnitlig levetid på 37 år (~20-30 år fra sygdomsdebut). Symptomerne omfatter ataksi (dårlig koordination og balance), spasticitet og over tid tab af ambulation (gangfunktion) samt udtalebesvær, synkebesvær, syns- og hørenedsættelser og blæreproblemer. Efterhånden som sygdommen skrider frem, fører den til forværring af symptomerne, hvilket påvirker daglige funktioner og livskvalitet i tiltagende grad. Patienter er ofte afhængig af kørestol i gennemsnit 14 år efter debut. Et af de største problemer beskrives af patienter som værende udtalebesvær, fordi det påvirker det sociale liv og interaktion med andre mennesker i samfundet. Komorbiditeter som kardiomyopati og diabetes er også relateret til FA og kan påvirke levetiden.

Omaveloxolone

Omaveloxolone er indiceret til behandling af Friedreichs ataksi hos voksne og unge i alderen 16 år og derover.



Den anbefalede dosis er 150 mg omaveloxolone (3 hårde kapsler med 50 mg i hver) én gang dagligt. Kapslerne kan åbnes og indholdet indtages med ske på æblemos ved synkebesvær. Omaveloxolone aktiverer Nrf2-vejen, der er involveret i cellulær respons og oxidativt stress, som undertrykkes hos patienter med Friedreichs ataksi.

Nuværende behandling i Danmark

På nuværende tidspunkt er der hverken behandlingsguidelines eller nogle kurative eller sygdomsmodificerende behandlinger tilgængelig i Danmark, men en multidisciplinær indsats kan lindre og støtte. Derfor fokuserer klinisk praksis på håndtering af symptomer og komorbiditeter.

Da FA er en multisystem sygdom håndteres sygdomsmonitoreringen ofte af et helt team af specialister som fx neurologer, fysioterapeuter, kardiologer, endokrinologer, talepædagoger og ernæringsekspertter. De forskellige monitoreringsbesøg vil som udgangspunkt være samlet, så patienten mødes med flest mulige specialister den samme dag.

Effekt og sikkerhed

Effekt:

Effekt og sikkerhed af omaveloxolone er undersøgt i MOXIE-studierne (MOXIE del 1, del 2 og OLE).

MOXIE del 2 er et dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase II-studie som forløb over 48 uger (omaveloxolone (N=51) og placebo (n=52)). Modifieret Friedreichs Ataxia Rating Scale (mFARS) var det primære endepunkt i MOXIE del 2. mFARS bruges til at evaluere FA-sygdomsprogression og forholder sig til ændringer i patientens tale (bulbære funktion), arm/hånd funktion, balance og evne til at stå. Det primære effektmål var ændring fra baseline i mFARS ved uge 48. Efter 48 uger var mFARS-score for patienterne i placebo-armen steget (forværret) 0,85 point, mens mFARS-score for patienterne i omaveloxolone-armen var faldet 1,55 point. Den gennemsnitlige forskel mellem behandlingsarmene var -2,40 (95 % CI: -4,31; -0,5). Der sås et fald i mFARS i placebogruppen efter 12 uger, hvilket tyder på en placebo effekt. Der er usikkerhed om effekten på mFARS, pga. få inkluderede patienter og kort studievarighed.

Data fra Friedreichs Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS) har vist en gennemsnitlig sygdomsprogression på 2 point per år i mFARS. For at undersøge effekten af omaveloxolone over en længere tidshorisont blev data fra MOXIE-OLE sammenlignet med data fra FA-COMS, som et globalt studie med > 1000 patienter med FA. Patienter, som havde deltaget i MOXIE del 1 eller 2, kunne gå videre i MOXIE OLE (n=149). mFARS blev målt i begge studier og populationer blev matchet (propensity scoring) og sammenlignet over en periode på 3 år. Denne analyse viste en forskel på 3,6 point ($p = 0.0001$) på mFARS over 3 år. Data fra analysen tyder dog på, at effekten af omaveloxone kan være størst de(t) første år hvorefter progressionen synes at forløbe mere ensartet med naturhistoriske data. Analysen er forbundet med stor usikkerhed, på grund af et lavt antal patienter og nonrandomiseret evidens.



Der var ingen forskel i livskvalitet målt ved SF-36, men en forskel i *Activities of Daily Living* (ADL) score kunne dokumenteres sammenlignet med placebo ved uge 48.

Sikkerhed:

De mest hyppigt forekommende bivirkninger ved behandling med omaveloxolone versus placebo, var hovedpine, kvalme, øget alaninaminotransferase og aspartataminotransferase, træthed, diarré og mavesmerter. De fleste bivirkninger var milde eller moderate. Der forekom alvorlige bivirkninger hos < 10 % af de patienter, der fik omaveloxolone i MOXIE del 2 eller OLE. Disse blev ikke anset for at være relateret til behandlingen med omaveloxolone bortset fra én hændelse af hjertebanken og takykardi. I MOXIE del 2 ophørte fire patienter (7,8 %) på grund af bivirkninger i behandlingsgruppen og to (3,8 %) i placebogruppen.

Omkostningseffektivitet

I den sundhedsøkonomiske analyse estimeres omkostningseffektiviteten af omaveloxolone + SoC sammenlignet med SoC alene til behandling af FA hos patienter på 16 år eller ældre. Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse, baseret på en regressions-baseret model, baseret på mFARS. Sygdomsudvikling for SoC alene estimeres ved FA-COMS naturhistoriske data, mens effekten estimeres på baggrund af sammenligningen mellem MOXIE OLE og FA-COMS (propensity score matching analysen). Mortalitet og livskvalitet er koblet til mFARS via eksterne data.

I den sundhedsøkonomiske analyse baserer ansøger den estimerede effekt på et gennemsnit af de tre behandlingsår i MOXIE OLE, og antager, at den estimerede effekt vil være konstant herfra og de resterende behandlingsår. Da der er stor usikkerhed om, hvorvidt effekten er konstant eller er større i de(t) første behandlingsår, har Medicinrådet i stedet for én hovedanalyse udført to scenarieanalyser. I det ene scenarie anvendes ansøgers tilgang til estimering af effekt (alle tre behandlingsår i MOXIE OLE), mens effekten af omaveloxolone i det andet scenarie er baseret på det sidste år (år 2 – 3) i MOXIE OLE.

Flere eksterne kilder er tilgængelige for estimering af livskvalitet i relation til mFARS (hvh. EFACTS studie og FA-COMS). Ansøger har valgt data fra EFACTS, som er et observationelt studie, der inkluderer patienter fra 16 forskellige lokaltioner i Europa. JNHB har vurderet, at der er fordele og ulemper ved brug af begge populationer, men har valgt FA-COMS for at have konsistens mellem den kilde, som er anvendt til sygdomsprogression og livskvalitet. Livskvalitet fra FA-COMS er herudover baseret på et større datamateriale og spænder over et bredere udsnit af mFARS værdier. Da der er stor usikkerhed ved livskvaliteten er der inkluderet en følsomhedsanalyse hvor EFACTS-data anvendes.

De inkrementelle omkostninger mellem omaveloxolone + SoC sammenlignet med SoC alene er ca. [REDACTED] DKK i begge scenarier, mens QALY-gevinsten er 0,77 QALY i scenario 1 og 0,32 i scenario 2. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. QALY-gevinsten er både drevet af en forlænget levetid og forbedret livskvalitet, mens omkostningerne



primært er drevet af omkostninger til omaveloxolone. Resultaterne er præsenteret i Tabel A og Tabel B.

Følsomhedsanalyserne viser, at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er meget følsomt overfor valg af data til estimering af livskvalitet. Ved brug af EFACTS-data stiger QALY gevinsten fra 0,77 til 1,53 i scenario 1 (ICER: [REDACTED] og fra 0,32 til 0,64 i scenario 2 (ICER: [REDACTED]).

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for omaveloxolone + SoC sammenlignet med SoC alene (baseret på alle tre år i MOXle OLE), DKK, diskonterede tal

	Omaveloxolone + SoC	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	3,0 mio.	[REDACTED]
Totale leveår	19,86	19,23	0,63
Totale QALY	12,29	11,52	0,77
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 26,7 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 22,0 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse for omaveloxolone + SoC sammenlignet med SoC alene (baseret på år 2-3 i MOXle OLE), DKK, diskonterede tal

	Omaveloxolone + SoC	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	3,0 mio.	[REDACTED]
Totale leveår	19,49	19,23	0,27
Totale QALY	11,84	11,52	0,32
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 62,8 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 51,7 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at der ved en anbefaling vil være 50 patienter, der vil blive behandlet med omaveloxolone det første år, mens der vil være [REDACTED] nye patienter om året efterfølgende.

På baggrund af det estimerede patientantal, vil en anbefaling af omaveloxolone medføre budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Effekt og sikkerhed	9
2.	Sundhedsøkonomisk analyse	10
3.	Budgetkonsekvensanalyse	10
4.	Sammensætning af fagudvalg	11
5.	Versionslog	12



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 overførbare 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 11.



1. Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurderinger er medtaget i JNHB-rapporten. Der er herudover ingen særlige danske forhold, der gør sig gældende i vurderingen af effekt og sikkerhed.



2. Sundhedsøkonomisk analyse

Medicinrådet har været ansvarlig for vurderingen af den sundhedsøkonomiske analyse, og analysen er derfor udført med priser i danske kroner, antagelser der tager udgangspunkt i danske forhold og metoder anvendt i Danmark. Det er derfor ikke nødvendigt at udføre justeringer af analysen i JNHB-rapporten.

Der er i denne sag ikke udført 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. Budgetkonsekvensanalyse

Da de to scenarier i JNHB-vurderingen kun varierer på effekt og ikke på behandlingsophør eller omkostninger, bliver budgetkonsekvenserne baseret på de to scenarier tæt på identisk, og derfor er der kun præsenteret én budgetkonsekvens analyse. Medicinrådet vurderer at der vil være 50-100 patienter, der på nuværende tidspunkt er kandidater til behandlingen, og at der de efterfølgende år vil være ■ nye patienter om året. Baseret på 50 patienter i første år og ■ ny patient de efterfølgende år, vil anvendelse af omaveloxolone resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 72 mio. DKK i år 5.

Tabel 1. Budget konsekvenser ved anbefaling af omaveloxolone, mio. DKK

	2025	2026	2027	2028	2029
Antal nye patienter	50	■	■	■	■
Omaveloxolone anbefalet	■	■	■	■	■
Omaveloxolone ikke anbefalet	■	■	■	■	■
Budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



4. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende sjældne medfødte sygdomme hos børn

Forperson

Brian Nauheimer Andersen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk
Pædiatrisk Selskab samt udpeget som medlem
af Region Midtjylland

Medlemmer

Helle Ladefoged Johnsen
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Niels Ove Illum (næstforperson)
Overlæge

Region Syddanmark

Jens Erik Klint Nielsen
Overlæge

Region Sjælland

Terese Kamronn
Læge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Sophia Hammer-Hansen
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Medicinsk Genetik

Charlotte Myrup
Overlæge

Dansk Pædiatrisk Selskab

Marit Otto
Overlæge

Inviteret af forpersonen

Birthe Byskov Holm
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Louise Rasmussen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



5. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk