Direktoratet for
medisinske produkter

Bjørkeneverekstrakt (Filsuvez)

Til behandling av sår av partiell tykkelse forbundet med dystrofisk og junksjonal epidermolysis bullosa (EB) hos pasienter i alderen 6 måneder og oppover

ID2025_025

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

28.11.2025

Forord

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

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

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.

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. 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-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

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 etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

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

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

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger *her*.

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår *her.*

Hva er epidermis bullosa? Du kan lese om epidermis bullosa hos *DEBRA Norge*

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Ciesi. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til å bistå med metodevurderingen. Fageksperten har hjulpet DMP med sentrale avklaringer underveis. Interesseorganisasjonen DEBRA Norge har gitt brukerinnspill (se Vedlegg 1).

Hva er Filsuvez?
Filsuvez er et legemiddel til behandling av hudsår hos pasienter med dystrofisk og junksjonal epidermolysis bullosa (EB). Filsuvez er en gel som inneholder bjørkeneverekstrakt. Gelen påføres såroverflaten og dekkes av sårbandasje eller påføres på bandasjen slik at gelen kommer i direkte kontakt med såret. Gelen påføres på nytt ved hvert bandasjeskift. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten, og kan være livslang.

Hvem kan få behandling med Filsuvez hvis legemidlet innføres i norske sykehus?
Denne metodevurderingen gjelder voksne og barn (fra 6 måneder og oppover) med dystrofisk eller junksjonal EB. Dette utgjør rundt 20 pasienter i Norge.

Hvor alvorlig er sykdommen?
EB er en samlebetegnelse for en gruppe medfødte, arvelige og sjeldne hudsykdommer som kjennetegnes av ekstremt skjør hud og slimhinner. Pasienter med dystrofisk EB (recessiv type) og junksjonal EB lever kortere og har dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Pasientene får sår i huden som gir smerter, kløe og risiko for infeksjoner. Sårstell og bandasjeskift tar lang tid, noen ganger flere timer hver dag, og kan være smertefullt. Tær og fingre kan vokse sammen. Sår i munn og spiserør kan gjøre det vanskelig å spise og få i seg nok mat. Alvorlige typer gir økt risiko for hudkreft (plateepitelkarsinom). Daglige aktiviteter, som å spise, gå på toalettet, kle på seg og gå, kan bli påvirket. Det kan også være vanskelig å delta fullt ut i skole, arbeid og fritidsaktiviteter. Omsorgspersoner kan også oppleve stor belastning og dårligere livskvalitet på grunn av tidkrevende pleie, bekymringer og lite hvile.

[1] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvordan er nytten av Filsuvez undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Filsuvez ved dystrofisk og junksjonal EB er undersøkt i en klinisk studie. I studien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få sårbehandling enten med Filsuvez eller med en kontrollgel (placebo). Alle pasientene fikk i tillegg standard sårbehandling. Etter 45 dager så man hvor mange pasienter i hver gruppe som hadde fått såret helt lukket i løpet av denne perioden. Resultatene viste at såret hadde lukket seg hos 41 % av pasientene som fikk behandling med Filsuvez og hos 29 % av pasientene som fikk kontrollgel. En uke etter sårlukking hadde såret åpnet seg igjen hos mer enn halvparten av pasientene i begge gruppene. Filsuvez viste ikke bedre resultat enn kontrollgelen på sårlukking etter 90 dager, sårinfeksjoner eller kløe.

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

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med standard sårbehandling. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Filsuvez for norske pasienter. Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i studien for Filsuvez også var standard sårbehandling.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert. I modellen er det lagt til grunn at Filsuvez minsker hudområdene som er dekket av sår og gjør at pasienten trenger færre bandasjeskift. Dette øker livskvaliteten til både pasient og omsorgspersoner, og reduserer kostnadene for sårbehandling og bandasjer.

DMP mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte og kostnad behandling med Filsuvez vil ha for norske pasienter over tid, blant annet:

- Det er usikkert om effekten av Filsuvez på sårheling er stor nok til å gi pasienten og omsorgspersoner bedre livskvalitet.
- Det er usikkert hvor mange tuber Filsuvez hver pasient vil trenge per måned, og dermed hva legemiddelbehandlingen vil koste.

Hva koster behandling med Filsuvez?

Det koster om lag 95 000 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Filsuvez. Behandlingen kan være livslang. Kostnaden er avhengig av hvor mange tuber med Filsuvez pasienten trenger hver måned. Hvis pasienten trenger færre tuber enn det studiepasientene brukte, vil kostnaden for Filsuvez bli lavere enn 95 000 kroner per måned.

Beregningsmodellen inkluderer også kostnader for annen sårbehandling, slik som bandasjer og salver, tidsbruk til bandasjeskift og oppfølging i helsetjenesten. Kostnadene til sårbehandling og bandasjeskift kan bli lavere for pasienter som får Filsuvez. I beregningsmodellen er besparelsen 10 000 kroner i måneden.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

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

[2] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Dokumentasjonen tyder på at Filsuvez kan fremme sårheling. Effekt ble vist i oppfølgingsperioden i den kliniske studien, men effekten ser ut til å være beskjeden og vi vet ikke noe om effekten over et helt livsløp. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Filsuvez, vil være rundt 12 millioner kroner. Beregningene viser at Filsuvez kan gi 0,33 «gode leveår» (tilsvarer 4 måneder) sammenlignet med dagens sårbehandling.

Hvem avgjør om Filsuvez skal tas i bruk?

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

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Filsuvez (bjørkeneverekstrakt). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at bjørkeneverekstrakt har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Chiesi. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av bjørkeneverekstrakt i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2025_025: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Chiesi Pharma AB
Preparat	Filsuvez gel
Virkestoff	Bjørkeneverekstrakt
ATC-kode	D03AX13
Aktuell indikasjon	Behandling av sår av partiell tykkelse forbundet med dystrofisk og junksjonal epidermolysis bullosa (EB) hos pasienter i alderen 6 måneder og oppover.
Virkningsmekanisme	Eksakt virkningsmekanisme er ikke kjent. Bjørkeneverekstrakt, med betulin som hovedkomponent, antas å fremme sårheling ved å modulere betennelsesprosesser og aktivere signalveier som styrer keratinocyttenes vekst, differensiering og migrasjon.
Dosering	Gelen påføres såroverflaten i en tykkelse på ca. 1 mm og dekkes av steril, ikke-klebende sårbandasje eller påføres på bandasjen slik at gelen kommer i direkte kontakt med såret. Gelen påføres på nytt ved hvert bandasjeskift.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐

Sykdom

Epidermolysis bullosa (EB)	
Om sykdommen	EB er en samlebetegnelse for en gruppe medfødte, arvelige og sjeldne hudsykdommer som kjennetegnes av ekstremt skjør hud og slimhinner. Selv lette mekaniske påkjenninger kan føre til blemmer, sår og arrdannelse. Tilstanden skyldes genetiske mutasjoner som påvirker strukturelle proteiner i huden. Denne metodevurderingen gjelder to typer av EB: dystrofisk EB (DEB) og junksjonal EB (JEB). Dette er ofte alvorlige former for EB som gir redusert livskvalitet og forkortet levetid. Pasientene har sår i huden som medfører smerter, kløe og risiko for infeksjoner. Tær og fingre kan vokse sammen. Sår i munn og spiserør kan gi ernæringsproblemer. Alvorlige tilfeller gir økt risiko plateepitelkarsinom. Daglige aktiviteter blir påvirket, som spising, toalettbesøk, påkledning og gange. Deltagelse i skole, arbeid og fritid kan bli redusert. *Interesseorganisasjonen DEBRA Norge har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med EB, se Vedlegg 1.*
Pasientgrunnlag i Norge	I Norge er det registrert rundt 200 personer totalt med EB, og det fødes 1–2 barn med diagnosen årlig. DMP antar at omtrent 20 pasienter med DEB eller JEB er aktuelle for behandling med bjørkeneverekstrakt, basert på innspill fra de medisinske fagekspertene.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det finnes ingen behandling som påvirker selve sykdomsprosessen. Behandlingen består derfor av lindring, forebygging og sårstell. Målet er å behandle eksisterende sår, forebygge nye sår, beskytte huden, redusere smerte og hindre infeksjoner. Sårstell og bandasjeskift er tidkrevende og kan være smertefullt, og ved alvorlige tilfeller tar dette flere timer hver dag. Å forebygge og håndtere komplikasjoner, samt sikre best mulig ernæring, er også en viktig del av behandlingen.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med DEB og JEB
Intervensjon	Bjørkeneverekstrakt gel i kombinasjon med standard støttebehandling
Komparator	Standard støttebehandling
Utfall	QALYs, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	EASE – en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 100 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Chiesi og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. I henhold til DMP sine retningslinjer er resultatene vist både med og uten påvirkning på omsorgspersoners livskvalitet (pårørendenytte).

	Bjørkeneverekstrakt og standard støttebehandling	Standard støttebehandling	Differanse
Leveår			
Totale leveår	14,1	14,1	-
QALY			
QALYs – Pasienter	6,76	6,43	0,33
QALYs – Pårørende	-0,22	-0,29	0,06
Totale QALYs	**6,54**	**6,14**	**0,39**
Kostnader			
Total	**4 571 863**	**0**	**4 571 863**
	Merkostnad (inkrementell kostnad)		
IKER (per vunnet QALY) med pårørendenytte	11 703 314		
IKER (per vunnet QALY) uten pårørendenytte	14 003 615		
IKER (per vunnet leveår)	-		

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av bjørkeneverekstrakt er undersøkt i studien EASE; en fase 3, randomisert, dobbeltblindet studie. I studien ble 223 barn og voksne med JEB eller DEB randomisert (1:1) til å få behandling enten med bjørkeneverekstrakt eller placebo (kontrollgel) i 90 dager, begge i kombinasjon med standard sårbehandling. Pasientene fikk instruksjoner om å påføre studiepreparatet på alle sår ved hvert bandasjeskift (minst hver 4. dag). Et sår med partiell tykkelse og overflateareal på 10-50 cm^2, og som hadde vart ≥21 dager og <9 måneder, ble valgt som pasientens «målsår». Primært endepunkt var andelen pasienter med fullstendig lukking av målsåret innen dag 45. Det primære endepunktet ble oppnådd hos 45 av 109 pasienter (41 %) med bjørkeneverekstrakt og 33 av 114 pasienter (29 %) med placebo. Forskjellen mellom gruppene var 12 %-poeng og statistisk signifikant (p = 0,013). En uke etter sårlukking hadde såret åpnet seg igjen hos mer enn halvparten av pasientene i begge gruppene. Det ble ikke vist forskjell mellom bjørkeneverekstrakt og placebo på sekundære endepunkter, som sårlukking etter 90 dager, tid til sårlukking, sårinfeksjon, total sårbyrde og kløe. Studiepasientene kunne fortsette i en 24 måneder åpen forlengelsesfase (OLP) av EASE, hvor alle fikk behandling med bjørkeneverekstrakt. Totalt 205 pasienter startet i EASE OLP, og 141 (69 %) fullførte.

I den helseøkonomiske analysen er det lagt til grunn at bjørkeneverekstrakt reduserer antall bandasjeskift og andel av kroppsoverflaten som er påvirket av EB-sår.

Bandasjeskift medfører tidsbruk for pasient og omsorgspersoner, smerter for pasienten og kostnader til bandasjemateriell. Det vil derfor være av stor verdi hvis bjørkeneverekstrakt kan redusere antall

bandasjeskift. I den helseøkonomiske analysen er det antatt at behandling med bjørkeneverekstrakt gir om lag ett bandasjeskift mindre i løpet av to uker, basert på en post-hoc analyse av EASE-data, og at dette medfører kostnadsbesparelser.

Prosentandel av kroppsoverflaten som er påvirket av EB-sår (BSAP - Body Surface Area Percentage) var 12 % ved baseline hos studiepasientene i EASE, og var redusert med 4,3 %-poeng i bjørkeneverekstrakt-gruppen og med 2,5 %-poeng i placebogruppen ved dag 90. Forskjellen mellom gruppene var 1,8 %-poeng og ikke statistisk signifikant. I den helseøkonomiske analysen er det antatt at redusert BSAP gir økt livskvalitet. Denne sammenhengen har Chiesi beregnet ved å matche EQ-5D data og BSAP-målinger fra EASE. I DMPs hovedanalyse gir en 1,8 %-poeng reduksjon i BSAP med bjørkeneverekstrakt en nytteøkning for pasienten på 0,046 QALYs. I analysen medfører bedre livskvalitet hos pasienter under 18 år også bedre livskvalitet for omsorgspersonene.

Bjørkeneverekstrakt er generelt godt tolerert. De hyppigst rapporterte bivirkningene er sårkomplikasjon (11,6 %), reaksjoner på administrasjonsstedet (5,8 %), sårinfeksjoner (4,0 %), pruritus (3,1 %) og overfølsomhetsreaksjoner (1,3 %). Bivirkninger er ikke inkludert i analysen.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med bjørkeneverekstrakt i gjennomsnitt får 0,33 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens konvensjonelle sårbehandling. Bjørkeneverekstrakt kan gjøre at mindre av kroppsoverflaten er påvirket av EB-sår, og dette kan bedre livskvaliteten til både pasient og omsorgspersoner.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med bjørkeneverekstrakt er avhengig av hvor mange tuber med gel pasienten har behov for. I DMPs hovedanalyse er legemiddelkostnaden for en måneds behandling med bjørkeneverekstrakt per pasient om lag NOK 95 000, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med standard støttebehandling er avhengig av hvor mye forbruksmateriell som er nødvendig, og i DMPs hovedanalyse er månedskostnaden for dette ca. NOK 79 000 per pasient (diskontert).

Den helseøkonomiske modellen fra Chiesi regner på kostnader forbundet med forbruksmateriell hos pasienter som behandles med bjørkeneverekstrakt + standard støttebehandling vs. standard støttebehandling alene. Det antas at bruk av bjørkeneverekstrakt reduserer behovet for forbruksmateriell, og i DMPs hovedanalyse er disse besparelsene på NOK 10 000 per pasient i måneden.

I DMPs hovedanalyse er månedskostnaden for bjørkeneverekstrakt i kombinasjon med standard støttebehandling ca. NOK 165 000. Dette er NOK 86 000 mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med standard støttebehandling.

DMP har estimert at merkostnad for bjørkeneverekstrakt + standard støttebehandling vs. standard støttebehandling alene, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er:

- 12 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), inkludert pårørendenytte
- 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ekskludert pårørendenytte

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at dagens pasienter med JEB og DEB, behandlet med konvensjonell sårbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 46 QALYs.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk bjørkeneverekstrakt til behandling av JEB og DEB vil være om lag 26 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 20 pasienter vil behandles med bjørkeneverekstrakt i det første budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:
Den innsendte helseøkonomiske modellen er enkel, oversiktlig og godt forklart, og følger DMPs retningslinjer. Parameterne er enkle å justere, og modellen responderer som forventet på endringer.

Bjørkeneverekstrakt er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert, dobbeltblindet kliniske studie. De oppnevnte medisinske fagekspertene framhever at EASE er en uvanlig stor studie (n=223) innenfor dette terapiområdet, og vurderer at studiepasientene er representative for aktuelle norske pasienter.

Studieresultatene viser imidlertid beskjeden effekt av bjørkeneverekstrakt på sårheling. Det ble vist statistisk signifikant mereffekt av bjørkeneverekstrakt på primært endepunkt, men ikke på de sekundære endepunktene. Subgruppeanalyser av EB subtyper viste at effekt av bjørkeneverekstrakt på primærendepunktet bare ble observert i subgruppen med RDEB (79 % av studiepopulasjonen), men ikke i DDEB (9 %) og JEB (12 %). EMA vurderte likevel at det var akseptabelt å inkludere alle disse EB subtypene i indikasjonen.

De medisinske fagekspertene påpeker at studien viser en signifikant effekt av bjørkeneverekstrakt, og at data fra EASE OLP tyder på at de pasientene som opplever nytte fortsetter behandlingen. Raskere sårheling er viktig, og klinisk relevant i behandlingen av JEB og DEB. Fagekspertene bemerker imidlertid at effekten målt i studien framstår noe ulik i de tre subgruppene. Fagekspertene tror at pasienter og pårørende vil være motiverte for å prøve behandling med bjørkeneverekstrakt. Dette bekreftes i brukerinnspill fra DEBRA Norge, se vedlegg 1.

I DMPs hovedanalyse er det brukt data fra EASE på antall bandasjeskift, BSAP og EQ-5D. Det er knyttet stor usikkerhet til alle disse parameterne i analysen. Det er usikkert om effekten av bjørkeneverekstrakt på sårheling er stor nok til å gi pasienten og omsorgspersoner bedre livskvalitet, og vi vet ikke noe om effekten over et helt livsløp.

Følgende parametere har stor innvirkning på IKER:
- Alder ved behandlingsstart med bjørkeneverekstrakt. I DMPs hovedanalyse er alder ved behandlingsstart med bjørkeneverekstrakt satt til 16,7 år for å samsvare med antatt gjennomsnittsalder i nåværende pasientpopulasjon, og med studiedata. EB diagnostiseres kort tid etter fødsel, og barn som diagnostiseres fra nå av og fremover antas å starte behandling med bjørkeneverekstrakt fra alder 6 måneder, i tråd med preparatomtalen. Scenarioanalysen med startalder 6 måneder antas derfor å være representativ for en framtidig pasientpopulasjon. Kostnadseffektiviteten er bedre og alvorligheten høyere i dette scenarioet. Bedring av livskvalitet hos omsorgspersoner får også større betydning når behandlingen starter i tidlig barnealder.
- Effekten av bjørkeneverekstrakt, det vil si i hvilken grad bjørkeneverekstrakt kan redusere BSAP, og hvordan dette igjen kan forbedre livskvaliteten til pasienter og omsorgspersoner. BSAP var et sekundært endepunkt i EASE, og resultatene viste en numerisk liten og ikke statistisk signifikant forskjell mellom armene. EQ-5D ble ikke samlet inn i den dobbeltblinde studiefasen av EASE, men kun i den åpne forlengelsesfasen, og det finnes målinger fra svært få pasienter (n=32 ved 24 måneder). Resultatene viste også betydelig variasjon i rapportert livskvalitet blant studiepasientene. Det er også en forenkling at effekten på livskvalitet er estimert basert på utbredelsen av sår, og ikke tar hensyn til hvor på kroppen sårene er plassert.

- Kostnader for forbruksmateriell (bandasjer, utstyr til sårskift, kremer, oljer og salver), og i hvilken grad bjørkeneverekstrakt kan redusere disse kostnadene. Antall bandasjeskift var ikke et forhåndsdefinert endepunkt i EASE, og forskjellen mellom armene var numerisk liten og ikke statistisk signifikant.
- Kostnaden for bjørkeneverekstrakt, herunder hvor mange tuber bjørkeneverekstrakt pasientene vil bruke per måned. I hovedanalysen har DMP lagt til grunn tubeforbruket i EASE for å sikre at analysen bygger på konsistente data for både effekt og kostnader. Denne kostnaden kan reduseres ved å begrense antall tuber, men da kan det hende at nytten blir lavere enn det som er beregnet i DMPs hovedanalyse.

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe og kriterium 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis er oppfylt, men at kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis ikke er oppfylt.

De medisinske fagekspertene som har bistått DMP i denne metodevurderingen, vurderer at det vil være relevant å fastsette start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av bjørkeneverekstrakt. DEBRA Norge foreslår også dette i sitt brukerinnspill. Kriterier kan for eksempel være at behandlingen skal initieres og følges opp av hudavdelingen ved Rikshospitalet, at behandlingen først testes på noen utvalgte sår hos pasienten og at effekten evalueres etter en gitt tid. Mulige vurderingskriterier kan knyttes til måling av sårflate, antall bandasjeskift, totalforbruk bandasjer og registrering av smerter på VAS-skala. Begrensning på antall tuber per pasient per måned har også vært foreslått. Start- og stoppkriterier kan bidra til at bjørkeneverekstrakt gis til pasienter som har størst nytte og høyest sykdomsalvorlighet.

Innholdsfortegnelse

Forord ... **1**

Forenklet oppsummering ... **3**

Sammendrag ... **6**

Metode ... 6

Sykdom ... 7

Helseøkonomisk analyse ... 7

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 8

Innholdsfortegnelse ... **12**

Liste over tabeller ... **14**

Liste over figurer ... **15**

Logg ... **16**

Forkortelser ... **18**

1. Bakgrunn ... **19**

1.1 Oversikt over oppdraget ... 19

1.1.1 Intervensjon ... 19

1.1.2 Oppdragsramme ... 19

1.2 Epidermolysis bullosa ... 20

1.3 Behandling av epidermolysis bullosa i norsk klinisk praksis ... 21

1.4 Forventet plassering av bjørkeneverekstrakt i behandlingsalgoritmen ... 21

2. Klinisk evidensgrunnlag ... **22**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier ... 22

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier ... 22

3. Analysemetode og PICO ... **24**

3.1 Problemstilling ... 24

3.2 Helseøkonomisk modell ... 24

3.3 Pasientpopulasjon ... 25

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon ... 25

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell ... 27

3.3.3 Norsk klinisk praksis ... 27

3.3.4 DMPs vurdering ... 27

3.4 Intervensjon ... 28

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 28

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen ... 29

3.4.3 DMPs vurdering ... 30

3.5 Komparator ... 31

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 31

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen ... 32

3.5.3 DMPs vurdering 32
3.6 Kliniske utfallsmål 32
3.6.1 Relativ effekt 32
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser 40
3.6.3 Livskvalitet 41
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 46
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon 46
3.7.2 Kostnader forbundet med EB 46
3.7.3 Kostnader knyttet til forbruksmateriell (bandasjeskift og sårstell) 49
4. Analyseresultater 51
4.1 Kostnad-per-QALY analyse 51
4.1.1 Firmaets grunnanalyse 51
4.1.2 DMPs hovedanalyse 51
4.1.3 Analyser av usikkerhet 53
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 56
4.3 Vurdering av veiledende kriterier for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 57
4.4 DMPs vurdering av analyseresultater 58
5. Budsjettberegninger 59
5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Filsuvez ved DEB og JEB i Norge 59
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient 59
5.3 Budsjettkonsekvenser 60
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett 60
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten, utenom legemiddelkostnader 60
Referanser 62
Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger 64
Vedlegg 1: Brukerinnspill 67
Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 72
Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent 73

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 19
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 19
Tabell 3 Oversikt over innsendt studie relevant for metodevurderingen 22
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 24
Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i EASE (10) 26
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 27
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon. Kilder: Chiesi, preparatomtale (17), EPAR (10) 28
Tabell 8 Beregning av antall tuber bjørkeneverekstrakt per måned i innsendt modell fra Chiesi 29
Tabell 9 Resultater primært endepunkt fra EASE (10) 33
Tabell 10 Frekvens av bandasjeskift ved baseline og dag 90 i EASE. Kilder: Kern et al 2023 (12) og Chiesi. 35
Tabell 11 Resultater BSAP i EASE-studien for pasienter som har fått bjørkeneverekstrakt fra studiestart (11) 38
Tabell 12 Studier med pasientrapporterte EQ-5D-målinger 44
Tabell 13 Legemiddelpris 46
Tabell 14. Gjennomsnittskostnad per pasient per år, voksen. Kilde: Angelis et.al.(24) 47
Tabell 15. Gjennomsnittskostnad per pasient per år, barn. Kilde: Angelis et.al.(24) 47
Tabell 16. Refusjonsutgifter etter blåreseptforskriften § 5, punkt 13 for 2024, fordelt på topp 10, 20 og 30 brukere, totalt, gjennomsnitt per pasient og gjennomsnitt per bandasjeskift. Priser i NOK. 49
Tabell 17. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på NOK maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 51
Tabell 18. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Chiesi sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 52
Tabell 19. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 53
Tabell 20: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. 54
Tabell 21. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 56
Tabell 22. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 59
Tabell 23. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter for Filsuvez per pasient, per år etter behandlingsoppstart. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 59
Tabell 24. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Filsuvez til behandling av EB (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 60
Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på helse- og omsorgssektoren samlet (ekskl. legemiddelkostnader) av Filsuvez til behandling av EB (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 61

Liste over figurer

Figur 1 Utsnitt av huden som viser hvilket hudlag som er affisert ved de ulike typene EB (4). 20
Figur 2. Modellstruktur. 24
Figur 3 Endring i BSAP med bjørkeneverekstrakt (blå) og kontrollgel (grå) i EASE dobbeltblindet fase (Kilde: innsendt dokumentasjon) 38
Figur 4 Subgruppeanalyser av primært endepunkt i EASE (12) 39
Figur 5 Sammenslåtte EQ-5D-5L- og EQ-5D-Y-nytteverdier med GLM-prediksjoner for BSAP (Kilde: Chiesi) 42

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	21-06-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-05-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	09-07-2025 og 07-08-2025 (modell)
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	06-06-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	04-08-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-08-2025
Rapport ferdigstilt	28-11-2025
Total tid hos DMP[3]	142 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	49 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[4]	**93 dager**
Herunder[5]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	25 dager

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Jan Cezary Sitek	Rikshospitalet
Ragnhild Telnes	St. Olavs hospital
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

[3] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[4] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[5] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Kirsti Hjelme	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Saksutreder	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BSAP	Body surface area percentage. Prosentandel av kroppsoverflaten som er påvirket av EB-sår
DBP	Double blinded phase. Dobbeltblindet studiefase.
DDEB	Dominant dystrofisk epidermolysis bullosa
DEB	Dystrofisk epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EBDASI	Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index
EMA	European Medicines Agency (Det europeiske legemiddelbyrået)
HELFO	Helseøkonomiforvaltningen
HRQoL	Health-related quality of life
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
JEB	Junksjonal epidermolysis bullosa
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
OLP	Open label phase. Åpen studiefase.
OS	Totaloverlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDEB	Recessiv dystrofisk epidermolysis bullosa
SMR	standardisert mortalitetsrate
SSB	Statistisk sentralbyrå
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
VAS	Visuell analog skala
BPA	Brukerstyrt personlig assistanse

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at bjørkeneverekstrakt 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. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Chiesi Pharma AB.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Bjørkeneverekstrakt (Filsuvez)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Behandling av sår av partiell tykkelse forbundet med dystrofisk og junksjonal epidermolysis bullosa (EB) hos pasienter i alderen 6 måneder og oppover.
Andre godkjente indikasjoner	Ingen
Virkningsmekanisme	Eksakt virkningsmekanisme er ikke kjent. Bjørkeneverekstrakt, med betulin som hovedkomponent, antas å fremme sårheling ved å modulere betennelsesprosesser og aktivere signalveier som styrer keratinocyttenes vekst, differensiering og migrasjon.
Dosering ved relevant indikasjon	Gelen påføres såroverflaten i en tykkelse på ca. 1 mm og dekkes av steril, ikke-klebende sårbandasje eller påføres på bandasjen slik at gelen kommer i direkte kontakt med såret. Gelen påføres på nytt ved hvert bandasjeskift.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden fikk markedsføringstillatelse 21.06.2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

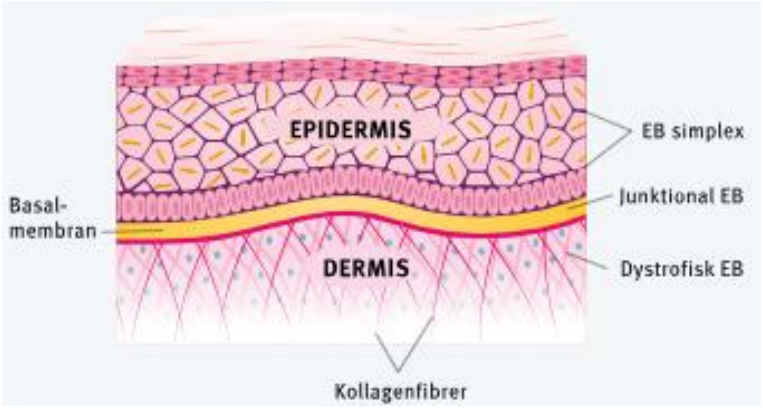
Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2025_025: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Bjørkeneverekstrakt, i tillegg til standard støttebehandling	3.4
Komparator	Standard støttebehandling	3.5
Utfallsmål	Bandasjeskift, BSAP, livskvalitet, ressursbruk	3.6, 3.7

BSAP: prosentandel av kroppsoverflaten som er påvirket av EB-sår

Metodevurderingen er basert på resultatene fra EASE, som er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie.

1.2 Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa (EB) er en samlebetegnelse for en gruppe medfødte, arvelige og sjeldne hudsykdommer som kjennetegnes av ekstremt skjør hud og slimhinner (1-4). Selv lette mekaniske påkjenninger kan føre til blemmer, sår og arrdannelse. Tilstanden skyldes genetiske mutasjoner som påvirker strukturelle proteiner i huden. EB deles inn i fire hovedgrupper basert på hvilket hudlag som affiseres: EB simplex, junksjonal EB (JEB), dystrofisk EB (DEB) og Kindler syndrom. Alvorlighetsgraden varierer betydelig mellom og innen de ulike EB-typene.



Figur 1 Utsnitt av huden som viser hvilket hudlag som er affisert ved de ulike typene EB (4).

Bjørkeneverekstrakt er til behandling av sår hos pasienter med dystrofisk og junksjonal EB.

Dystrofisk EB (DEB) skyldes mutasjoner i COL7A1-genet, som koder for kollagen VII – et protein som er avgjørende for sammenbindingen mellom epidermis (overhuden) og dermis (lærhuden). Ved DEB oppstår blemmene i det dypere laget av huden, noe som gir økt risiko for arrdannelse og alvorlige komplikasjoner. DEB finnes i både dominant (DDEB) og recessiv (RDEB) form, hvor RDEB er mest alvorlig. Pasienter kan utvikle sår i munn og svelg, sammenvoksinger av fingre og tær, og i alvorlige tilfeller hudkreft (plateepitelkarsinom).

Junksjonal EB (JEB) er en alvorlig form for EB hvor blemmene oppstår i basalmembranen, mellom epidermis og dermis. Tilstanden skyldes mutasjoner i gener som koder for proteiner som laminin-332 eller integriner. JEB debuterer ofte ved fødsel og kan gi omfattende hud- og slimhinneskader, inkludert i luftveier og mage-tarmkanal. Alvorlige former kan være livstruende i tidlig barnealder, mens mildere varianter gir kroniske sår og funksjonsnedsettelser.

Pasienter med DDEB har normal forventet levetid, mens pasienter med alvorlig JEB og alvorlig RDEB har risiko for tidlig død (5).

DEB og JEB oppdages vanligvis ved fødsel ifølge de medisinske fagekspertene. Sår hos den nyfødte gir raskt klinisk mistanke. Diagnosen stilles med hudprøve (biopsi) og gentest med DNA-analyse av en blodprøve.

I Norge er det registrert rundt 200 personer med EB, og det fødes 1–2 barn med diagnosen årlig (6). De medisinske fagekspertene forteller at det fødes 1 barn med RDEB omtrent hvert 2-4 år, og at det er totalt 15-16 pasienter med RDEB i Norge. Hvor mange som har DDEB er ikke kjent. Videre fødes det 1 barn med JEB hvert 5-10 år, og det er <10 pasienter totalt med JEB Norge.

1.3 Behandling av epidermolysis bullosa i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke norske behandlingsretningslinjer for EB. De medisinske fagekspertene forteller at retningslinjer fra DEBRA International (7) brukes i norsk klinisk praksis, herunder «International consensus. Best Practice Guidelines. Skin and wound care in epidermolysis bullosa» (8).

Hudavdelingen ved Rikshospitalet følger opp tilnærmet alle pasienter med RDEB og JEB i Norge. Avdelingen har sykepleiere og leger med spesialkompetanse på EB. Disse fagpersonene gir opplæring i håndtering av sykdommen, både til pasienter og pårørende, samt til helsepersonell i primær- og spesialisthelsetjenesten.

Daglig sårbehandling, hudpleie og bandasjering er nødvendig for å behandle eksisterende sår, forebygge nye sår, beskytte huden, redusere smerte og hindre infeksjoner. De medisinske fagekspertene anslår at pasienter med RDEB og JEB i gjennomsnitt bruker 3-4 timer per dag til sårstell og bandasjeskift. Utgifter til forbruksmateriell, som bandasjer, utstyr til sårskift, kremer, oljer og salver, dekkes av Helfo på blå resept.

Forebygging og håndtering av komplikasjoner er også en viktig del av behandlingen. Komplikasjoner kan være sårinfeksjoner, sepsis, slimhinnesår i munn, mage-tarm-kanal, urinveier, luftveier og genitalier, samt sammenvoksinger av fingre og tær. Behandlingen krever et tett tverrfaglig samarbeid med blant annet barnemedisin, gastromedisin, plastikkirurgi og anestesi. Klinisk ernæringsfysiolog involveres tidlig for å sikre best mulig ernæring og forebygge underernæring.

Vyjuvek (beremagen geperpavec) er en genterapi som fikk markedsføringstillatelse i april 2025 til behandling av sår hos pasienter med DEB med mutasjon(er) COL7A1-genet (9). Leverandøren har ikke markedsført Vyjuvek i Norge, men har i oktober 2025 anmodet om metodevurdering i Nye metoder (ID2025_029).

1.4 Forventet plassering av bjørkeneverekstrakt i behandlingsalgoritmen

DMP vurderer at bjørkeneverekstrakt vil bli brukt i tillegg til dagens standard støttebehandling, og i mindre grad kommer til å fortrenge annen behandling.

DMPs konklusjon om komparator
Standard støttebehandling er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Chiesi har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Søket var sist oppdatert i april 2024. På forespørsel fra DMP har Chiesi gjort et oppdatert søk i juli 2025.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3 Oversikt over innsendt studie relevant for metodevurderingen

EASE (10-13)	
Studie ID	NCT03068780
Design	Fase 3, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet
Studielokasjon	Global – studien ble gjennomført ved 58 sentre i 28 land på tvers av flere kontinenter
Populasjon	N = 223 Viktige inklusjonskriterier: Voksne og barn ≥21 dager JEB, DEB eller Kindler syndrom EB-sår («målsår») med partiell tykkelse og overflateareal på 10-50 cm^2 og som hadde vart ≥21 dager og <9 måneder Viktige eksklusjonskriterier: EB simplex, infisert målsår, bruk av systemiske immunmodulerende legemidler, nåværende eller tidligere kreft Stratifisering: EB subtype. Innen hver subtype er målsår stratifisert etter størrelse (10–19 cm^2, 20–29 cm^2 og 30–50 cm^2)
Intervensjon	Bjørkeneverekstrakt gel (Filsuvez). Pasientene fikk instruksjoner om å påføre studiepreparatet i en tykkelse på ca. 1 mm på alle sår ved hvert bandasjeskifte (minst hver 4. dag). Varighet: 90 dager dobbeltblindet fase, etterfulgt av 24 måneder åpen studiefase n = 109
Komparator	Kontrollgel (bestående av raffinert solsikkeolje, gul bivoks og karnaubavoks) Samme administrasjon og dosering som intervensjon. Varighet: 90 dager dobbeltblindet fase n = 114
Primært endepunkt	Andelen pasienter med første fullstendige lukking av målsåret innen dag 45
Viktige sekundære endepunkter	Bekreftende: Tid til første fullstendige lukking av målsåret innen dag 90 Andelen pasienter med første fullstendige lukking av målsåret innen dag 90 Insidens og alvorlighet av infeksjon i målsåret mellom baseline og dag 90 Endring i total sårbyrde fra baseline til dag 90, basert på EBDASI Endring i kløe fra baseline til dag 90 Andre:

	Endring i prosentandel av kroppsoverflaten (BSAP) som er påvirket av EB-sår fra baseline til dag 30, 60 og 90.
Andre endepunkt	Helserelatert livskvalitet (EQ-5DL og EQ-5D-Y)
Observasjonstid	90 dager dobbeltblind fase og 24 måneder åpen forlengelsesfase. Totalt 27 måneder.
Datakutt	Dobbeltblind fase avsluttet i 2020. Studieslutt 2022
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie

EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index

Real-world studie
Chiesi har også sendt inn resultater fra en retrospektiv observasjonsstudie, der bjørkeneverekstrakt ble tilbudt av firma gjennom et Early Access Program til pasienter med EB i Colombia (14). DMP vurderer at denne studien er av begrenset verdi for metodevurderingen. Få pasienter var inkludert (n=13), og det var ingen kontrollgruppe. Vi vet derfor ikke hvor mye av den observerte effekten som kan tilskrives effekten av bjørkeneverekstrakt. Resultater fra observasjonsstudien brukes ikke i den helseøkonomiske analysen. Studien er derfor ikke omtalt videre i denne rapporten.

Relevante pågående studier
Chiesi oppgir at det ikke er noen relevante pågående studier.

DMP finner at Chiesi har følgende pågående studier:
- En observasjonsstudie (FOSteR) for å undersøke insidens av hudkreft hos pasienter med JEB og DEB som behandles med bjørkeneverekstrakt (NCT06423573). Studien er pålagt av EMA som en del av risikohåndteringsplanen (RMP) (15). Det er planlagt å inkludere 580 pasienter, og disse vil bli fulgt opp i 5 år. Planlagt tidspunkt for endelig studierapport er i 2032.
- En liten klinisk studie (REVIVE) for å undersøke effekt og sikkerhet av bjørkeneverekstrakt hos japanske pasienter (n=6) med EB (NCT06917690). Studien er estimert å være ferdig i 2029.

Annen relevant informasjon
Bjørkeneverekstrakt, med handelsnavn Episalvan, hadde markedsføringstillatelse (MT) i perioden 2016 – 2022 til behandling av sår av partiell tykkelse hos voksne (16).Type sår som var studert, var sår på donorsted for hudgraft og brannsår. Det var MT-innehaver som ønsket å trekke legemidlet av kommersielle årsaker. Det er samme legemiddelfirma (Amryt, nå Chiesi) som har både Episalvan og Filsuvez. Episalvan var aldri markedsført i Norge.

DMPs vurdering
EASE ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av bjørkeneverekstrakt, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. De medisinske fagekspertene framhever at EASE er en uvanlig stor studie (n=223) innenfor dette terapiområdet. DMP vurderer at data fra EASE kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

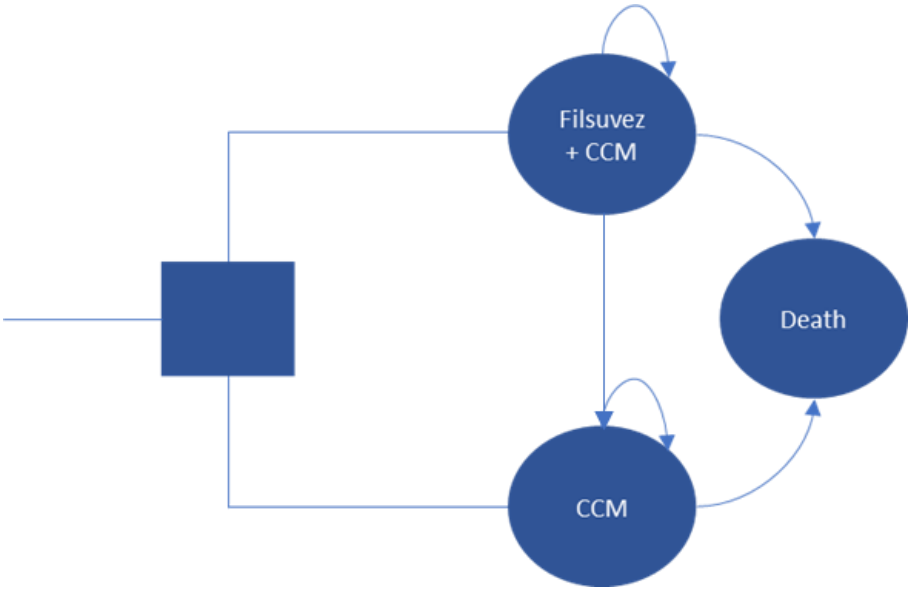
For å estimere kostnadseffektiviteten av bjørkeneverekstrakt, har Chiesi levert en kostnad-per-QALY analyse hvor bjørkeneverekstrakt + standard støttebehandling sammenlignes med standard støttebehandling alene hos pasienter med DEB og JEB. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av EB.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Markov-modell. Modellen (Figur 2) består av tre helsetilstander som representerer hvilken behandling pasientene mottar:

- Filsuvez + CCM: I dette stadiet mottar pasienter behandling med bjørkeneverekstrakt og standard støttebehandling.
- CCM: I dette stadiet mottar pasienter behandling med standard støttebehandling.
- Død: Pasienter kan dø av enten sykdommen eller andre årsaker.

Pasientene starter i modellen ved å enten motta bjørkeneverekstrakt + standard støttebehandling eller standard støttebehandling alene. I utgangspunktet behandles pasientene med den tildelte behandling inntil de dør. Noen pasienter avslutter imidlertid behandling med bjørkeneverekstrakt, og vil da behandles videre med standard støttebehandling alene inntil de dør.



Figur 2. Modellstruktur.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-model
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 år
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år og 2 % etter 75 år.
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid/100 år

I den helseøkonomiske modellen antar Chiesi at bjørkeneverekstrakt:

- reduserer antall bandasjeskift, og at dette gir kostnadsbesparelser (forbruksmateriell og tidsbruk).
- gir færre sårinfeksjoner, og dermed lavere risiko for sepsis og død på grunn av sepsis.
- reduserer BSAP, dvs. prosentandel av kroppsoverflaten som er påvirket av EB-sår, og at dette forbedrer pasientens og omsorgspersoners livskvalitet.

Data på antall bandasjeskift, sårinfeksjoner, BSAP, EQ-5D, tubeforbruk bjørkeneverekstrakt og seponeringsrate finnes fra EASE-studien, mens øvrige input er basert på eksterne kilder og antagelser, blant annet nyttevekt for komparator, pårørendenytte, sepsis, mortalitet og kostnader for standard støttebehandling.

DMPs vurdering
DMP vurderer at den helseøkonomiske analysen i Excel er transparent og oversiktlig. Modellen er godt forklart og parameterne som inngår presenteres tydelig. Parameterne er enkle å justere og modellen responderer som forventet på endringer. Chiesi har fulgt DMP sine retningslinjer med hensyn til hovedtrekk/formaliteter.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell
DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av bjørkeneverekstrakt, for pasienter med DEB og JEB.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er akseptabel. Tidshorisont er akseptabel. Chiesi har levert tilstrekkelig dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientkarakteristika for studiepopulasjonen i EASE er presentert i Tabell 5.

Median alder var 12 år (fra 6 måneder til 81 år), og flertallet (70 %) var under 18 år. Kun 3 pasienter var over 65 år. Dette reflekterer en populasjon med alvorlig EB, det vil si med sykdom som er til stede fra fødsel og som gir forkortet levetid (10). Omtrent halvparten av pasientene var undervektige (BMI <18,5). Dette gjenspeiler også en alvorlig rammet EB-populasjon, der mange pasienter har ernæringsproblemer (10).

Av de 223 studiepasientene hadde 195 (87 %) pasienter DEB, og av disse hadde 175 (79 %) pasienter RDEB og 20 (9 %) pasienter DDEB. Det var 26 (12%) pasienter med JEB. Ingen hadde Kindler syndrom. Det ble også inkludert 2 pasienter med EB simplex før denne subtypen ble ekskludert fra studiedeltagelse ved en protokollendring (10). DEB og JEB var generelt godt balansert mellom de to behandlingsgruppene, men det var en noe høyere andel RDEB i bjørkeneverekstrakt-gruppen enn i kontrollgruppen (hhv. 84 % og 74 %), og en lavere andel DDEB (hhv. 6 % og 12 %).

Målsåret skulle ha et overflateareal på 10-50 cm^2 og ha vart ≥21 dager og <9 måneder ved inklusjon i studien. Målsåret ble valgt av utprøver på dag 0 i studien. Gjennomsnittlig størrelse på målsåret var 19 cm^2 ved baseline. Median alder på såret var noe lenger i bjørkeneverekstrakt-gruppen (39 dager) enn i kontroll-gruppen (32 dager).

Total sårbyrde (blemmedannelse/erosjoner/skorper) i hud ble målt med EBDASI[6] del 1. Gjennomsnittlig EBDASI hudskår ved baseline var 19,6. Høyest mulig skår er 100 (10). Total kroppsoverflate som var påvirket av EB-sår (BSAP) ved baseline var i gjennomsnitt 12 % hos studiepasientene (12).

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i EASE (10)

	Bjørkeneverekstrakt (n = 109)	**Kontrollgel (n = 114)**	**Totalt (n = 223)**
Alder, år			
Gjennomsnitt (SD)	16,8 (13,89)	16,5 (14,57)	16,7 (14,21)
Median (min, maks)	13,0 (1 – 71)	12,0 (0 – 81)	12,0 (0 – 81)
Aldersgruppe, n (%)			
0 til <4 år	7 (6,4)	10 (8,8)	17 (7,6)
4 til <12 år	42 (38,5)	43 (37,7)	85 (38,1)
12 til <18 år	25 (22,9)	29 (25,4)	54 (24,2)
≥18 år	35 (32,1)	32 (28,1)	67 (30,0)
Kjønn, n (%)			
Menn	68 (62,4)	66 (57,9)	134 (60,1)
Kvinner	41 (37,6)	48 (42,1)	89 (39,9)
BMI, n (%)			
Undervekt (<18,5)	56 (51,4)	59 (51,8)	115 (51,6)
Normal vekt (18,5–24,9)	45 (41,3)	41 (36,0)	86 (38,6)
Overvekt (25–29,9)	5 (4,6)	6 (5,3)	11 (4,9)
Fedme (>30)	3 (2,8)	8 (7,0)	11 (4,9)
EB subtype			
RDEB			
Totalt	91 (83,5)	84 (73,7)	175 (78,5)
Generalisert, alvorlig	62 (56,9)	62 (54,4)	124 (55,6)
Generalisert, moderat	23 (21,1)	16 (14,0)	39 (17,5)
Lokalisert	3 (2,8)	4 (3,5)	7 (3,1)
Annet	3 (2,8)	2 (1,8)	5 (2,2)
DDEB	6 (5,5)	14 (12,3)	20 (9,0)
JEB			
Totalt	11 (10,1)	15 (13,2)	26 (11,7)
Generalisert, alvorlig	0	2 (1,8)	2 (0,9)
Generalisert, moderat	8 (7,3)	9 (7,9)	17 (7,6)
Lokalisert	1 (0,9)	0	1 (0,4)
Annet	2 (1,8)	4 (3,5)	6 (2,7)
EB simplex, lokalisert	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Kindler	0	0	0
Diagnostisering			
Genetisk mutasjon identifisert	67 (61,5)	62 (54,4)	129 (57,8)
Kun klinisk diagnose	25 (22,9)	24 (21,1)	49 (22,0)
Immunfluorescens eller elektronmikroskopi	16 (14,7)	25 (21,9)	41 (18,4)
Annet	1 (0,9)	3 (2,6)	4 (1,8)
Målsår størrelse n (%)			

[6] EBDASI - Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index. Vurderer sykdomsaktivitet og -skade separat i 5 deler: hud, hodebunn, slimhinner, negler og andre epitelialiserte overflater.

	Bjørkeneverekstrakt (n = 109)	**Kontrollgel (n = 114)**	**Totalt (n = 223)**
10 til <20 cm2	69 (63,3)	75 (65,5)	144 (64,6)
20 til <30 cm2	23 (21,1)	24 (21,1)	47 (21,1)
30 til 50 cm2	17 (15,6)	15 (13,2)	32 (14,3)
Målsår størrelse (cm^2)			
Gjennomsnitt (SD)	18,99 (8,640)	19,41 (10,104)	19,2 (9,398)
Median (min, maks)	16,00 (10,0 – 45,6)	15,45 (10,0 – 49,5)	15,60 (10,0 – 49,5)
Målsår alder (dager)			
Median (min, maks)	36 (21 – 230)	30 (21 – 250)	32 (21 – 250)
Total sårbyrde, EBDASI, n (%)			
Gjennomsnitt (SD)	19,6 (11,3)	19,6 (12,6)	19,6 (11,9)
Total BSAP			
<10 %	58 (53,2)	71 (62,3)	129 (57,8)
10 – 25 %	38 (34,9)	27 (23,7)	65 (29,1)
>25 %	13 (11,9)	15 (13,2)	28 (12,6)
Manglende	0	1 (0,9)	1 (0,4)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	**Inputvariabel**	**Kilde**
Startalder	6 måneder	Godkjent indikasjon er til pasienter i alderen 6 måneder og oppover.
Andel kvinner	39,9 %	Fordeling i klinisk studie EASE.

Pasientene i EASE hadde ulike subtyper av EB (se Tabell 5). Det er imidlertid ikke skilt på subtyper i den helseøkonomiske modellen, til tross for at subgruppeanalyser av EB subtyper viste at det var ulik effekt mellom gruppene (se kapittel 3.6.1). Resultatene fra den helseøkonomiske modellen baserer seg derfor på studiepopulasjonen samlet.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Studiepasientene i EASE ser i hovedsak representative ut for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene, blant annet når det gjelder alder, BMI og BSAP. Fagekspertene kommenterer imidlertid at det er flere menn (60 %) enn kvinner i studiepopulasjonen, og at dette er uventet siden EB arves uavhengig av kjønn. De påpeker også at det er overraskende at nesten 1/4 av studiepopulasjonen kun har en klinisk diagnose. Alle EB-pasienter blir diagnostisert med biopsi og genetisk testing nå.

3.3.4 DMPs vurdering

Resultater i studiepopulasjonen vurderes å være overførbare til norsk populasjon.

Startalder i Chiesis grunnanalyse er satt til 6 måneder, som er nedre aldersgrense i godkjent indikasjon. DMP endrer startalder til 16,7 år i egen hovedanalyse, tilsvarende gjennomsnittsalder for studiepopulasjonen i EASE. Dette ivaretar intern validitet, og samsvarer også med forventet aldersspenn i den nåværende norske pasientpopulasjonen (ekstern validitet). DEB og JEB diagnostiseres vanligvis ved fødsel eller kort tid etterpå, og barn som diagnostiseres fra nå av og

framover antas å starte behandling med bjørkeneverekstrakt fra tidlig alder dersom bjørkeneverekstraks innføres. DMP har derfor gjort en scenarioanalyse med startalder 6 måneder (se kapittel 4.1.3).

Det var en overvekt av menn i studiepopulasjonen (60 %), mens kjønnsfordelingen er jevnere i norsk populasjon. I modellen påvirkes mortalitet av kjønnsfordelingen. DMP har analysert betydningen av å endre andelen menn/kvinner, og dette påvirker resultatet i minimal grad.

Genetisk testing blir brukt til å fastsette EB subtype i norsk klinisk praksis, mens dette var gjort hos kun 58 % av pasientene ved studiestart i EASE. Hos 22 % av studiepasientene var det kun klinisk diagnose som lå til grunn. Dette ble påpekt av de medisinske fagekspertene, og ble også drøftet av EMA i MT-utredningen (10). For flere av studiepasientene ble diagnosen bekreftet genetisk i løpet av studien, slik at andelen med kun klinisk diagnose var redusert til om lag 12 % ved studieslutt. EMA vurderte at risikoen for feildiagnose og -klassifisering var lav, og at det heller ikke er kritisk med en genetisk bekreftelse siden bjørkeneverekstrakt er en lokalbehandling som ikke er målrettet mot en spesifikk EB-mutasjon.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Chiesi, men endrer startalder til gjennomsnittsalder i EASE-studien (16,7 år) for å ivareta intern og ekstern validitet.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon. Kilder: Chiesi, preparatomtale (17), EPAR (10)

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	I EASE-studien fikk pasientene instruksjoner om å påføre gelen i en tykkelse på ca. 1 mm på alle sår ved hvert bandasjeskift (minst hver 4. dag). <u>Forbruk antall tuber/mnd:</u> EASE DBP: – Median 23,27 – Gjennomsnitt 29,67 EASE OLP: – Median 17,11 – Gjennomsnitt: 24,41	80 % av median forbruk i EASE-studien. Midtpunkt- og halvsykluskorrigering i tubeberegning.	Det antas at bjørkeneverekstrakt vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er at gelen påføres såroverflaten i en tykkelse på ca. 1 mm og dekkes av steril, ikke-klebende sårbandasje eller påføres på bandasjen slik at gelen kommer i direkte kontakt med såret. Gelen påføres på nytt ved hvert bandasjeskift.
Administrasjonsform	Gel til påføring på huden	Gel til påføring på huden	Gel til påføring på huden

Behandlingsvarighet	90 dager dobbeltblindet fase (DBP), og 24 måneder åpen forlengelsesfase (OLP). 100 av 109 pasienter (91,7 %) fullførte DBP. 141 av 205 pasienter (68,8 %) fullførte OLP.	Inntil seponering eller død. Årlig seponeringsrate 8 % i år 1 og 2, og deretter 2 %.	Livslang behandling. Pasienter med EB får kontinuerlig nye sår, som må behandles. Behandlingen av hvert sår fortsetter til såret er fullstendig lukket. Preparatomtalen angir at hvis symptomene vedvarer eller forverres etter bruk, eller hvis det oppstår sårkomplikasjoner, skal det gjennomføres en fullstendig klinisk undersøkelse av pasientens tilstand før behandlingen fortsettes, og denne skal revurderes regelmessig deretter.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Forbruk av tuber med bjørkeneverekstrakt

Gelen med bjørkeneverekstrakt skal påføres på nytt ved hvert bandasjeskift. Chiesi har i sin grunnanalyse antatt at pasienten bruker 16,67 tuber i måneden det første året, 11,93 tuber i måneden det andre året, for deretter å bruke 9,5 tuber i måneden helt frem til de slutter med behandlingen eller dør. Anslaget er basert på median forbruk av tuber i EASE-studien, at forbruket reduseres over tid og en antagelse om at i klinisk praksis vil tuber deles mellom bandasjeskift. Beregningsmetoden til Chiesi vises i tabellen under:

Tabell 8 Beregning av antall tuber bjørkeneverekstrakt per måned i innsendt modell fra Chiesi

Tid	Number of tubes per month		
	Base case scenario (Chiesi) *80% of EASE trial tube use*	*Scenario 2* *100% of EASE trial tube use*	*Scenario 3 (100% of EASE trial tube use in year 1, followed by 50% and 53% reduction based on real-world data)*
År 1	**16.79** 80% of 20.99 20.99=23.27-0.506*4.5 months, to get a mid-point for year 1	**20.99** (23.27-0.506*4.5 months, to get a mid-point for year 1)	**20.99**
År 2	**11.93** 80% of 14.91 14.91= 20.99-0.506*12 months, to get a mid-point for year 2	**14.91** (20.99-0.506*12 months, to get a mid-point for year 2)	**10.50**
År 3	**9.50** 80% of 11.87 11.87=14.91- 0.506*6 to get to end-point of year 2	**11.87** (14.91- 0.506*6 to get to end-point of year 2)	**4.93**

Seponering av behandling med bjørkeneverekstrakt

Chiesi har anvendt en årlig seponeringsrate i den helseøkonomiske modellen. I EASE DBP (90 dager) var seponeringsraten 8,3 % i intervensjonsarmen, og i EASE OLP (24 måneder) var seponeringsraten 31,2 %. Chiesi har imidlertid anvendt en seponeringsrate på 8 % i år 1 og 2, og 2 % i år 3 og resten av

tidshorisonten. Chiesi forklarer den vesentlig lavere seponeringsraten i modellen, sammenlignet med studien, med at majoriteten av de de som avsluttet studiebehandling gjorde det på grunn av tilbaketrekking av samtykke.

3.4.3 DMPs vurdering

Forbruk av tuber med bjørkeneverekstrakt
Hver tube bjørkeneverekstrakt er til engangsbruk. Dette står tydelig i preparatomtalen og i pakningsvedlegget. I pakningsvedlegget står: «*Denne tuben med steril gel er til engangsbruk. Når den åpnes, skal gelen brukes umiddelbart og tuben kastes, selv hvis det er igjen litt gel i den. En ny tube må åpnes hver gang bandasjen skal skiftes».*

DMP godtar ikke at legemiddelkostnaden reduseres med 20 % pga. tubedeling, slik Chiesi har gjort i sin grunnanalyse.

Chiesi har lagt til grunn *median* forbruk av tuber fra EASE-studien i innsendt dokumentasjon, og DMP etterspurte data på *gjennomsnittlig* forbruk av tuber, se Tabell 7. Chiesi mener median bør brukes i modellen fordi gjennomsnittet er påvirket av noen få pasienter med høyt forbruk av tuber. DMP mener at det sannsynligvis vil være enkeltpasienter med høyt forbruk også i klinisk praksis, og at det er viktig med konsistens i data for effekt og kostnader i den helseøkonomiske analysen. DMP bruker gjennomsnitt i egen hovedanalyse.

Forbruket av tuber ble redusert over tid i EASE. Basert på EASE-data har Chiesi beregnet en reduksjon på 0,449 tuber/måned i gjennomsnitt, dersom det antas en lineær nedgang. Pasientens forbruk av gel vil avhenge av antall og størrelse på sår. Hvis behandling med bjørkeneverekstrakt fremmer sårheling, kan forbruket reduseres over tid. På den annen side er RDEB og JEB ofte progredierende sykdommer, noe som kan tilsi at forbruket ikke vil reduseres over tid. DMP har brukt reduksjonen observert i EASE til å estimere tubeforbruket i år 3, og antar at dette forbruket vedvarer resten av tidshorisonten for de pasientene som fortsetter behandling med bjørkeneverekstrakt.

Chiesi har beregnet et midtpunkt for antall tuber per år i modellen. DMP mener dette også bidrar til å underestimere tubeforbruket i Chiesis analyse, og er unødvendig på grunn av halvsykluskorrigering.

Oppsummert endrer DMP forbruket til 29,67 tuber/måned første år (gjennomsnitt i EASE DBP), 24,41 tuber/måned andre år (gjennomsnitt i EASE OLP) og 19,02 tuber/måned fra tredje år og videre (24,41 – 0,449*12 mnd).

Seponering av behandling
Seponeringsrate er etter DMPs vurdering satt for lavt i grunnanalysen til Chiesi. Data fra EASE DBP og OLP viser at totalt 39,5 % av pasientene seponerte bjørkeneverekstrakt i løpet av 27 måneder. Dette tilsvarer en årlig seponeringsrate på nesten 18 %, som er vesentlig høyere enn det Chiesi har lagt til grunn. Chiesi viser til at den vanligste årsaken til seponering i EASE OLP var tilbaketrekking av samtykke. Dette gjaldt 33 (16 %) av de 205 pasientene i EASE OLP. EMA hadde data fra en tidligere analyse av EASE OLP ved MT-vurderingen i 2022, og på dette tidspunktet var årsakene til at samtykke ble trukket kjent for 10 av pasientene (10). Årsakene var mangel på effekt (n=5), non-compliance (n=2), forverring av sår (n=1), bivirkninger (n=1) og at foreldrene bestemte å avslutte på grunn av kløe (n=1). DMP mener at disse årsakene er relevante i klinisk praksis, og ikke knyttet til en studiesetting. DMP endrer årlig seponeringsrate til 18 % i år 1 og 2 i egen hovedanalyse for å samsvare med studiedata og ivareta intern validitet.

Fra år 3 finnes det ikke data, og Chiesi antar en årlig seponeringsrate på 2 %. I innsendt modell til Medicinrådet i Danmark har Chiesi imidlertid antatt en årlig seponeringsrate på 4 % fra og med år 3

(18), og i modellen sendt til TLV i Sverige har Chiesi antatt en årlig seponeringsrate på 8 % (19). Dette bekrefter den store usikkerheten i denne parameteren og at det er benyttet udokumenterte antagelser. DMP mener det er rimelig å anta en lavere seponeringsrate over tid, siden det antas å være de pasientene som er tilfredse med behandlingen som er tilbøyelige til å fortsette. DMP endrer årlig seponeringsrate til 4 % fra år 3, og utforsker 2 % og 8 % i scenarioanalyser.

Start- og stoppkriterier
De medisinske fagekspertene som har bistått DMP i denne metodevurderingen, vurderer at det vil være relevant å fastsette start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av bjørkeneverekstrakt. DEBRA Norge foreslår også dette i sitt brukerinnspill, se vedlegg 1.

Fagekspertene mener det vil det være aktuelt at pasienten prøver bjørkeneverekstrakt på noen utvalgte sår i første omgang, samtidig med at pasientens øvrige sårbehandling fortsetter som vanlig. De anslår at utprøvingen bør vare i minst 4-6 måneder. Dersom ønsket effekt på sårheling oppnås, vil andre sår også kunne behandles. Det samme gjelder hvis såret gjenåpnes, og det er behov for å starte behandlingen med bjørkeneverekstrakt på nytt. For pasienter med effekt ser fagekspertene for seg langvarig behandling over mange år, siden det er risiko for at sårene kommer tilbake også etter sårlukking på grunn av den underliggende mangelen på proteiner som gjør huden sårbar for nye sårdannelser.

Hudavdelingen ved Rikshospitalet følger opp tilnærmet alle pasienter med RDEB og JEB i Norge. De medisinske fagekspertene mener det vil være svært aktuelt å registrere behandling med bjørkeneverekstrakt i et eget EB-register som er etablert ved OUS, for å kunne monitorere hvor effektivt bjørkeneverekstrakt viser seg å være i klinisk praksis. Muligheter for monitorering er for eksempel antall bandasjeskift, totalforbruk bandasjer, smerter på VAS-skala og måling av sårflaten der bjørkeneverekstrakt brukes.

DEBRA Norge foreslår at behandlingen initieres ved Rikshospitalet. Videre foreslår de at det kan settes en begrensning på antall tuber legen kan forskrive per måned, basert på sårstørrelse, klinisk respons og alvorlighetsgrad. De foreslår også at effekten (f.eks. reduksjon i sårstørrelse) bør evalueres etter et gitt antall uker, for så å avgjøre om behandlingen skal fortsette eller seponeres.

Start- og stoppkriterier kan bidra til at bjørkeneverekstrakt forbeholdes pasienter med størst nytte av behandlingen og med høyest alvorlighet av sykdommen.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP øker antall tuber bjørkeneverekstrakt per pasient per måned ved å legge til grunn gjennomsnittlig forbruk i EASE, og at tuber ikke deles. DMP øker også årlig seponeringsrate til å samsvare med studiedata. Endringene sørger for konsistens i data for effekt og kostnader i den helseøkonomiske analysen.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Komparator i EASE-studien var en kontrollgel (placebo) bestående av raffinert solsikkeolje, gul bivoks og karnaubavoks.

Den placebokontrollerte studiefasen hadde en varighet på 90 dager. Pasientene i komparatorarmen kunne deretter få bjørkeneverekstrakt i den åpne forlengelsesfasen i EASE. Av 114 pasienter randomisert til placebo, var det 99 (87 %) pasienter som fullførte den dobbeltblinde studiefasen.

I begge studiearmer ble det i tillegg gitt standard sårbehandling, men det var noen behandlinger av EB målsåret som ikke var tillatt, bl.a. barrierekremer og mykgjørende hudprodukter, sølvbandasjer og systemiske- og topikale antibiotika for å behandle sårinfeksjon.

3.5.2 Implementering av komparator i den helseøkonomiske modellen

Chiesi har ingen direkte komparator i den helseøkonomiske modellen, men modellerer *forskjellen* i livskvalitet, dødelighet og ressursbruk ved behandling med bjørkeneverekstrakt + standard støttebehandling, sammenlignet med standard støttebehandling alene.

3.5.3 DMPs vurdering

Kontrollgelen i EASE-studien tilsvarte ikke rent vehikkel av bjørkeneverektrakt-gelen (dvs. solsikkeolje), men inneholdt i tillegg gul bivoks og karnaubavoks for at utseende og konsistens skulle ligne intervensjonen og bevare studieblindingen. I innsendt dokumentasjon hevder Chiesi at kontrollgelen trolig har gunstige egenskaper, og at resultatene for bjørkeneverekstrakt vs. kontrollgel sannsynligvis underestimerer nytten av bjørkeneverekstrakt vs. dagens standardbehandling i klinisk praksis. Chiesi har ikke levert dokumentasjon som understøtter denne påstanden. I MT-prosessen var det tvert imot bekymring knyttet til om kontrollgelen kunne ha en negativ effekt på sårheling, og om dette delvis kunne forklare forskjellen mellom gruppene som ble observert for primærendepunktet i EASE. Egne studier hos friske frivillige er utført for å undersøke dette (AHV-18-A og AHV-18-B). EMA vurderte at samlet informasjon fra disse studiene, en litteraturgjennomgang og en ekstern studie tyder på at kontrollgelen ikke har en negativ effekt (10). Basert på dette legger DMP til grunn at kontrollgelen ikke påvirket sårheling (verken positivt eller negativt) i vurderingen av relativ effekt.

I EASE-studien var det noen sårbehandlinger som ikke var tillatt, men som inngår som en del av standard sårbehandling i norsk klinisk praksis. Dette var imidlertid likt i begge studiearmer, og antas derfor ikke å påvirke resultatet for relativ effekt. Deltagelse i en studie, og dermed optimalisert sårstell i begge armer, kan være med på å forklare noe av effekten som ble observert i kontrollarmen i EASE, se kapittel 3.6.1.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som Chiesi.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for bjørkeneverekstrakt sammenlignet med standard støttebehandling er basert på resultater fra EASE. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Primært endepunkt – første fullstendige lukking av målsåret innen dag 45 – ble oppnådd av 41,3 % av pasientene behandlet med bjørkeneverekstrakt og av 28,9 % av pasientene behandlet med kontrollgel i EASE. Forskjellen var statistisk signifikant. Subgruppeanalyser av EB subtyper viste at det kun var pasienter med RDEB (78,5 % av studiepopulasjonen) som oppnådde en statistisk signifikant forskjell sammenlignet med kontrollgruppen. Subgrupperesultater er vurdert i kapittel 3.6.1.4.

Tabell 9 Resultater primært endepunkt fra EASE (10)

Endepunkt	Bjørkeneverekstrakt (n=109)	Kontroll (n=114)	Absolutt forskjell	p-verdi
Andel pasienter med første fullstendige lukking av målsåret innen dag 45	41,3 %	28,9 %	12,4 %-poeng	0,013
Per EB subtype:				
RDEB (n=175)	44,0 %	26,2 %	17,8 %-poeng	0,008
DDEB (n=20)	50,0 %	50,0 %	0 %-poeng	0,844
JEB (n=26)	18,2 %	26,7 %	-8,5 % %-poeng	0,522
Andel pasienter med første fullstendige lukking av målsåret innen dag 45, og bekreftet ved ny observasjon etter 7 dager	17,4 %	8,8 %	8,6 %-poeng	0,048

Første fullstendige lukking av målsåret var basert på en klinisk vurdering av utprøver, og såret ble vurdert som lukket ved første tegn på fullstendig re-epitelialisering uten væskeutskillelse. EB-hud er svært skjør, og det er derfor viktig for effektvurderingen om sårlukkingen vedvarer, eller om såret gjenåpnes. I EASE ble det vurdert om sårlukkingen hadde vedvart ved en ny observasjon etter 7±2 dager, og resultatene er rapportert som en støtteanalyse. Det var 19/109 (17,4 %) med bjørkeneverekstrakt og 10/104 (8,8 %) med kontrollgel som oppnådde fullstendig lukking av målsåret innen 45 dager både ved den kliniske vurderingen og den bekreftende observasjonen en uke senere. I denne sensitivitetsanalysen av primærendepunktet, som tar hensyn til at sårlukkingen vedvarer, er det altså en lavere andel pasienter i begge grupper som oppnår effektmålet. Forskjellen mellom armene er statistisk signifikant (p=0,048).

Resultatene fra det som var definert som de viktige sekundære endepunktene viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom intervensjon og komparator, og kunne derfor ikke bekrefte resultatet som ble vist for det primære endepunktet:

- Median tid til første fullstendige lukking av målsåret var 92 dager med bjørkeneverekstrakt og 94 dager med kontrollgel (p=0,302).
- Andelen pasienter med første fullstendige lukking av målsåret innen 90 dager var 50,5 % med bjørkeneverekstrakt og 43,9 % med kontrollgel (p=0,296).
- Sårinfeksjon i målsåret ble rapportert hos 1 (0,9 %) pasient i bjørkeneverekstrakt-gruppen og hos 5 (4,4 %) pasienter i kontrollgel-gruppen.
- Total sårbyrde, målt med EBDASI, var 19,6 poeng i gjennomsnitt ved baseline, og ble redusert med -3,4 poeng med bjørkeneverekstrakt og med -2,8 poeng med kontrollgel ved dag 90 (p=0,89).
- Endring i kløe fra baseline til dag 90 ble målt med ulike instrumenter avhengig av pasientens alder:
  - Itch Man Scale ble brukt hos pasienter ≥4 til 13 år (n=106), og viste en svak gjennomsnittlig forbedring i begge grupper; -0,44 med bjørkeneverekstrakt og -1,0 med kontrollgel (p=0,182)
  - Leuven Itch Scale ble brukt hos pasienter ≥14 år (n=100). Bjørkeneverekstrakt vs. kontrollgel viste numerisk større reduksjon i varighet (-0,93 vs 0,98), konsekvenser (-4,93 vs -3,54), ubehag (-0,44 vs. -0,26) og overflate (-1,54 vs. 0,68), og numerisk mindre reduksjon i frekvens (-8,13 vs. -10,14) og alvorlighet (-4,95 vs. -10,76).

Chiesi har ikke brukt primært endepunkt i den helseøkonomiske modellen. I modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt fra EASE:

- Antall bandasjeskift
- Sårinfeksjoner
- BSAP

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene i kapitlene under.

DMPs vurdering
Resultatene fra EASE viser at en større andel av pasientene som ble behandlet med bjørkeneverekstrakt oppnådde sårlukking innen 45 dager, enn pasientene som fikk kontrollgel. Effekten av bjørkeneverekstrakt er imidlertid beskjeden, og hos mer enn halvparten av pasientene var såret gjenåpnet innen en uke. Det var heller ingen forskjell i sårheling mellom bjørkeneverekstrakt og kontrollgel etter 90 dager.

Forlengelsesfasen av EASE mangler kontrollarm, og det er derfor ikke mulig å si noe om relativ effekt av bjørkeneverekstrakt på lang sikt (etter 90 dager).

De medisinske fagekspertene påpeker at studien viser en signifikant effekt av bjørkeneverekstrakt, og at data fra EASE OLP tyder på at de pasientene som opplever nytte fortsetter behandlingen. Raskere sårheling er viktig, og klinisk relevant i behandlingen av JEB og DEB. Fagekspertene tror at pasienter og pårørende vil være motiverte for å prøve behandling med bjørkeneverekstrakt. Dette bekreftes i brukerinnspill fra DEBRA Norge, se vedlegg 1. DEBRA Norge skriver at det viktigste behandlingsmålet er å redusere den totale belastningen på kroppen ved å minske antallet åpne sår. Når færre sår forblir åpne over tid, kan flere av de mest plagsomme og belastende symptomene reduseres – blant annet smerter, sårinfeksjoner, sekresjon, lukt og hudirritasjon. Dette kan også føre til mindre tidsbruk på sårstell, bedre søvn, økt funksjon og mobilitet, samt redusert psykisk belastning og mer sosial deltakelse. Samlet vil dette bidra til en betydelig forbedring av livskvaliteten for pasientgruppen.

3.6.1.1 Antall bandasjeskift

Chiesi antar at bjørkeneverekstrakt reduserer antall bandasjeskift, og at dette medfører kostnadsbesparelser.

Innsendt klinisk dokumentasjon
Antall bandasjeskift i bjørkeneverekstrakt- og kontrollgruppen ved baseline og ved dag 90 i EASE-studien er analysert post-hoc av Chiesi, og resultatene er oppsummert i Tabell 10.

Tabell 10 Frekvens av bandasjeskift ved baseline og dag 90 i EASE. Kilder: Kern et al 2023 (12) og Chiesi.

Study day	Frequency of dressing change	Filzuvez		Control gel	
		n (%)	average per day*	n (%)	average per day*
0	Daily	47 (43.1%)	0.700	52 (45.6%)	0.713
	Every 2 days	45 (41.3%)		39 (34.2%)	
	Every 3 days	7 (6.4%)		7 (6.1%)	
	Every 4 days	4 (3.7%)		4 (3.5%)	
	2 times per week	0		1 (0.9%)	
	3 times per week	0		1 (0.9%)	
	Other	6 (5.5%)		10 (8.8%)	
		109 (100%)		114 (100%)	
90	Daily	33 (32.0%)	0.631	55 (50.9%)	0.730
	Every 2 days	45 (43.7%)		29 (26.9%)	
	Every 3 days	14 (13.6%)		9 (8.3%)	
	Every 4 days	4 (3.9%)		6 (5.6 %)	
	2 times per week	0		0	
	3 times per week	1 (1.0%)		2 (1.9%)	
	Other	6 (5.8%)		7 (6.5%)	
		103 (100%)		108 (100%)	
Difference in no. of dressings per day			-0.068		0.017

*Beregnet av Chiesi. Antatt at “other” betyr 4 ganger per uke

Implementering av bandasjeskift i helseøkonomisk modell

Ved baseline i EASE var frekvensen av bandasjeskift 0,7 per dag for pasienter i bjørkeneverekstraktarmen. Dette tilsvarer 255 bandasjeskift i året. Chiesi legger til grunn at en reduksjon på 0,068 bandasjeskift per dag (se Tabell 10) tilsvarer en reduksjon på 0,48 bandasjeskift per uke for bjørkeneverekstrakt, og at en økning på 0,017 bandasjeskift per dag tilsvarer en økning på 0,12 bandasjeskift per uke for komparator. Den relative forskjellen er en reduksjon på 0,6 bandasjeskift per uke (0,48 + 0,12). I modellen, som benytter en årlig syklus, tilsvarer denne reduksjonen 31 færre bandasjeskift i årlig. I modellen bruker Chiesi denne verdien til å redusere kostnader til bandasje/forbruksmateriell i intervensjonsarmen (se kapittel 3.7.3).

Den relative endringen i antall bandasjeskift mellom baseline og dag 90 har Chiesi beregnet til 90 % (0,631/0,700, se Tabell 10) for bjørkeneverekstrakt, og til 102 % (0,730/0,713) for komparator. I modellen bruker Chiesi forskjellen, det vil si 12 % til å redusere andre direkte kostnader i intervensjonsarmen (se kapittel 3.7.2).

DMPs vurdering

Bandasjeskift medfører tidsbruk for pasient og omsorgspersoner, smerter for pasienten og kostnader til bandasjemateriell. Det vil derfor være av stor verdi hvis bjørkeneverekstrakt kan redusere antall bandasjeskift.

Chiesi antar at antall bandasjeskift reduseres for pasienter som får bjørkeneverekstrakt, og øker for pasienter som får kontrollgel, basert på data fra baseline til dag 90 i EASE. I den helseøkonomiske analysen er denne forskjellen antatt å vedvare i hele tidshorisonten, og gi en årlig kostnadsbesparelse i bjørkeneverekstrakt-armen. Antall bandasjeskift var imidlertid ikke et forhåndsdefinert utfallsmål i EASE, og forskjellen mellom armene var numerisk liten og ikke statistisk signifikant. DMP vurderer at det er knyttet stor usikkerhet til denne parameteren i analysen.

De fleste pasientene i EASE bytter bandasje daglig eller hver annen dag. Forskjellen mellom armene ved dag 90 tilsvarer om lag ett bandasjeskift mindre i løpet av to uker.

DMPs konklusjon om modellering av antall bandasjeskift
DMP legger til grunn samme antagelser som Chiesi. DMP vurderer at det er knyttet stor usikkerhet til denne parameteren i analysen.

3.6.1.2 Mortalitet

Chiesi antar at behandling med bjørkeneverekstrakt gir færre sårinfeksjoner og dermed lavere risiko for sepsis og død på grunn av sepsis.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sårinfeksjon i målsåret ble rapportert hos 1 (0,9 %) pasient i bjørkeneverekstrakt-gruppen og hos 5 (4,4 %) pasienter i kontrollgel-gruppen mellom baseline og dag 90 i EASE-studien (10). Ifølge EMA var ratene for lave til å kunne vurdere om det er noen forskjell mellom gruppene. Sårinfeksjonen var klassifisert som mild hos pasienten som hadde fått bjørkeneverekstrakt, og som moderat (n=3) eller alvorlig (n=1) hos pasientene som hadde fått kontrollgel. Vurdering av alvorlighet manglet for 1 pasient i kontrollgruppen. Sårinfeksjon i andre sår enn målsåret ble rapportert hos 12 (11,0 %) pasienter i bjørkeneverekstrakt-gruppen og hos 18 (15,8 %) i kontrollgel-gruppen. Ingen pasienter døde i denne fasen av EASE-studien.

I den 24 måneder åpne forlengelsesfasen av EASE, hvor alle pasientene fikk bjørkeneverekstrakt (n=205), ble sårinfeksjon i målsåret rapportert hos 7 pasienter (3,4 %) (11). Sårinfeksjonen var klassifisert som mild (n=2), moderat (n=3) eller alvorlig (n=2). Sårinfeksjon ble rapportert som en bivirkning hos 21 (10,2 %) av pasientene. Det ble rapportert 9 dødsfall i forlengelsesfasen. Årsakene var sepsis (n=2), pneumoni (n=2), progresjon av EB (n=1), hjertesvikt (n=1), hjertestans (n=1), intestinal iskemi (n=1) og akutt nyresvikt (n=1).

Implementering av mortalitet i helseøkonomisk modell

Bakgrunnsmortalitet har Chiesi beregnet ved å justere kjønns- og aldersspesifikk generell dødelighet i Norge (SSB 2023) med en sykdomsspesifikk standardisert mortalitetsrate (SMR). Mortalitet varierer mellom de ulike EB subtypene (5). Flertallet av pasientene i EASE studien hadde recessiv DEB (78,5 %), og Chiesi viser til at forventet levetid for pasienter med denne EB-subtypen er rapportert å være 40 år (20). Forventet levetid på 40 år gir en sykdomsspesifikk SMR på 49,92, som Chiesi har brukt i sin grunnanalyse.

Chiesi har videre beregnet en sammenheng mellom sepsis og mortalitet basert på en retrospektiv observasjonsstudie, hvor det i løpet av en studieperiode på 21 år var 26 av 214 EB-pasienter (12,1 %) som hadde fått sepsis, og 10 av disse pasienten døde av sepsis (21). Dette tilsvarer at 38,5 % (10/26) av pasientene som hadde sepsis døde. Basert på disse resultatene har Chiesi beregnet at den årlige risikoen for å dø av sepsis er 0,24 %, og antar at dette er representativt for komparatorarmen. Chiesi legger til grunn at risikoen for å dø av sepsis allerede inngår i bakgrunnsmortaliteten i komparatorarmen. Chiesi antar videre at 0,9 % av pasientene behandlet med bjørkeneverekstrakt og 4,4 % av pasientene behandlet med komparator får sårinfeksjon, basert på resultatene fra EASE-studien (se over). Dette tilsvarer en 4,9 ganger lavere forekomst av sårinfeksjoner i intervensjonsarmen, og Chiesi antar at det samme forholdet mellom armene også gjelder for forekomst av sepsis. Basert på dette beregner Chiesi at sannsynligheten for å dø av sepsis i bjørkeneverekstrakt-gruppen er 0,048 % (0,24 %/4,9). Forskjellen mellom armene blir dermed 0,19 % (0,24 % - 0,048 %). I modellen bruker Chiesi denne verdien til å redusere mortalitetsrisiko i intervensjonsarmen fram til pasientene er 40 år. Etter 40 år antas det ingen forskjell i mortalitet mellom armene.

DMPs vurdering

Pasienter med RDEB og JEB har redusert forventet levetid, og de medisinske fagekspertene forteller at flere dør i 30-40 årsalderen. Det er imidlertid stor variasjon, noen dør før voksen alder, mens andre blir over 50 år. De hyppigste årsakene til tidlig død er alvorlige infeksjoner og plateepitelkarsinom, som gjennomgående har et mer aggressivt klinisk forløp hos pasienter med EB enn hos den generelle befolkningen. Pasienter med DDEB har normal forventet levetid. Chiesis antagelse om at gjennomsnittlig forventet levetid er 40 år, stemmer godt overens med innspillene fra de medisinske fagekspertene om forventet levetid hos norske pasienter med RDEB og JEB. Flertallet av pasientene (90 %) hadde RDEB eller JEB i studiepopulasjonen i EASE, mens et mindretall (9 %) hadde DDEB. DMP legger derfor til grunn samme bakgrunnsmortalitet som Chiesi i egen hovedanalyse. Bakgrunnsmortalitet i modellen har liten betydning for beregnet kostnadseffektivitet, men påvirker beregnet alvorlighet av sykdommen (APT). DMP har gjort scenarioanalyser der forventet levetid varieres.

Hos pasienter med alvorlige former for EB er sårinfeksjoner og sepsis en vanlig dødsårsak, særlig i barnealder. Chiesi har modellert at bjørkeneverekstrakt øker overlevelse, ved å redusere sårinfeksjoner og sepsis. Sårinfeksjon i målsåret var et sekundært endepunkt i EASE, men antall observerte tilfeller var for få til å kunne vurdere om bjørkeneverekstrakt kan redusere forekomsten av sårinfeksjoner. Videre mangler det dokumentasjon på om bjørkeneverekstrakt kan redusere sepsis og øke overlevelse. DMP fjerner derfor antagelsen om at bjørkeneverekstrakt reduserer mortalitetsrisiko i egen hovedanalyse.

DMPs konklusjon om modellering av mortalitet

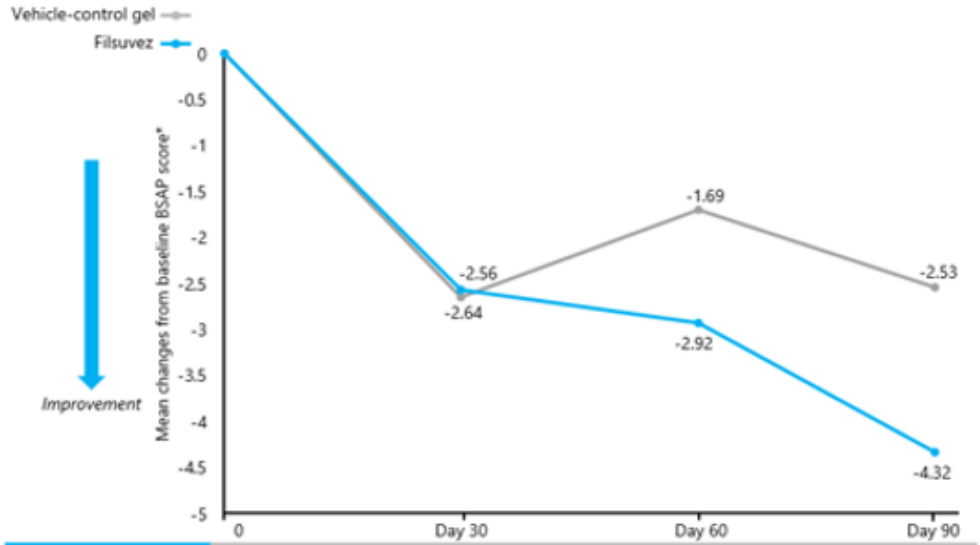
DMP legger til grunn samme bakgrunnsmortalitet som Chiesi, men fjerner antagelsen om at bjørkeneverekstrakt, ved å redusere sårinfeksjoner og sepsis, øker overlevelse.

3.6.1.3 BSAP

Chiesi antar at behandling med bjørkeneverekstrakt reduserer BSAP, dvs. prosentandel av kroppsoverflaten som er påvirket av EB-sår, og at dette forbedrer pasientens livskvalitet.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I EASE-studien var gjennomsnittlig total BSAP ved baseline henholdsvis 12,1 % og 12,2 % i bjørkeneverekstrakt- og kontrollgruppen. BSAP ble redusert i begge gruppene i løpet av den dobbeltblinde studiefasen. Endring fra baseline var i gjennomsnitt -2,6 % med bjørkeneverekstrakt og -2,6 % med kontrollgel ved dag 30, -2,9 % og -1,7 % ved dag 60 og -4,3 % og -2,5 % ved dag 90. Forskjellen mellom armene var ikke statistisk signifikant ved noen av måletidspunktene (10).



Figur 3 Endring i BSAP med bjørkeneverekstrakt (blå) og kontrollgel (grå) i EASE dobbeltblindet fase (Kilde: innsendt dokumentasjon)

BSAP-resultater fra en post hoc analyse fra den åpne forlengelsesfasen av EASE, for pasientgruppen som fikk bjørkeneverekstrakt fra studiestart, er vist i tabellen under.

Tabell 11 Resultater BSAP i EASE-studien for pasienter som har fått bjørkeneverekstrakt fra studiestart (11)

	Baseline DBP	Dag 90/OLP baseline	Måned 3 OLP	Måned 12 OLP	Måned 24 OLP
n	109	100	85	67	59
BSAP, endring fra baseline, gjennomsnitt	--	-4,2 %	-4,3 %	-5,9 %	-3,7 %

Implementering av BSAP i helseøkonomisk modell

I modellen har Chiesi brukt resultater fra post hoc analysen av BSAP fra den åpne forlengelsesfasen i EASE. Chiesi har brukt gjennomsnittet av endringen ved måned 12 (-5,9 %) og måned 24 (-3,7 %), det vil si 4,8 %. Denne reduksjonen i BSAP har Chiesi brukt i modellen til å gi pasientene i intervensjonsarmen en livskvalitetsgevinst. Sammenhengen mellom BSAP og helserelatert livskvalitet er omtalt og vurdert i kapittel 3.6.3.

DMPs vurdering

BSAP ble signifikant redusert både med bjørkeneverekstrakt og med kontrollgel i EASE. Forskjellen mellom armene var imidlertid numerisk liten (1,8 %-poeng ved dag 90) og ikke statistisk signifikant.

I den helseøkonomiske analysen har Chiesi ikke brukt *relativ* effekt av bjørkeneverekstrakt vs kontrollgel fra EASE DBP, men i stedet den *absolutte* reduksjonen i BSAP fra baseline til måned 12 og 24 i EASE OLP. EASE OLP har ingen kontrollgruppe, og Chiesi antar dermed at hele den observerte effekten på BSAP kan tilskrives bjørkeneverekstrakt. DMP mener at denne antagelsen overestimerer effekten av bjørkeneverekstrakt. For det første ble BSAP redusert også i kontrollgruppen i den dobbeltblinde studiefasen (se Figur 3), og den observerte effekten av bjørkeneverekstrakt kan delvis skyldes naturlig endring i sykdom. For det andre var det stort frafall av pasienter i løpet av studien. Ved måned 24 finnes det BSAP-data for kun 59 pasienter (54 %) av de 109 pasientene som ble

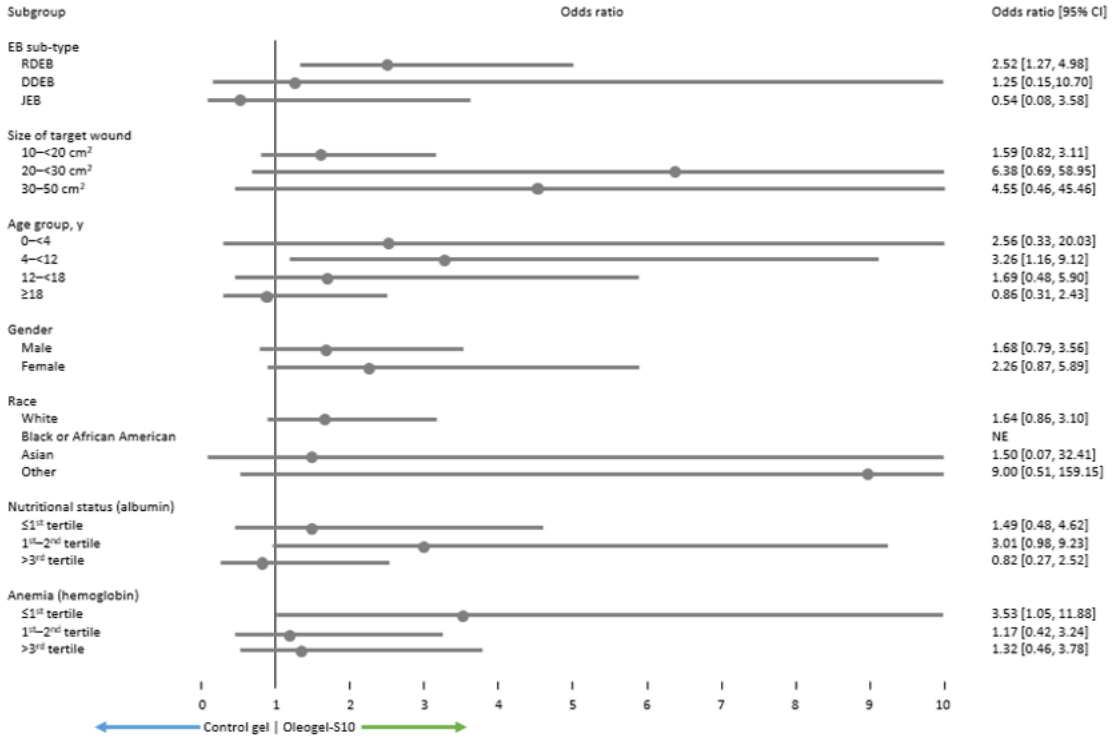
randomisert til bjørkeneverekstrakt ved studiestart. Dette kan ha medført en seleksjon av studiepasientene, både når det gjelder effekt og sikkerhet.

I egen hovedanalyse endrer DMP input-data for BSAP-reduksjon fra absolutt effekt (4,8 %-poeng) til relativ effekt (1,8 %-poeng).

DMPs konklusjon om modellering av BSAP
DMP endrer reduksjon i BSAP fra -4,8 %-poeng (absolutt effekt bjørkeneverekstrakt) til -1,8 %-poeng (relativ effekt bjørkeneverektrakt vs. kontrollgel).

3.6.1.4 Subgrupper

Klinisk dokumentasjon
Subgruppeanalyser av primærendepunkt (første fullstendige lukking av målsåret innen dag 45) for forhåndsdefinerte subgrupper av pasienter i EASE, er vist i Figur 4.



Figur 4 Subgruppeanalyser av primært endepunkt i EASE (12)

DMPs vurdering
Subgruppene i EASE var svært små, noe som begrenser tolkningen av dataene (10).

EB subtyper
Det var stor forskjell i antall studiepasienter med de ulike EB subtypene i EASE. RDEB var den største gruppen (n=175), mens DDEB (n=20) og JEB (n=26) var vesentlig mindre. EMA vurderer at dette er sannsynlig årsak til at effekt av bjørkeneverekstrakt på primærendepunktet bare ble vist for subgruppen med RDEB, men ikke for DDEB og JEB (Tabell 9 og Figur 4). Effekten var lik mellom intervensjon og komparator i subgruppen DDEB, mens i subgruppen JEB var andel pasienter med sårlukking høyere med kontrollgel enn med bjørkeneverekstrakt. EMA vurderte likevel at det var akseptabelt å inkludere JEB i indikasjonen siden det er vist effekt av bjørkeneverekstrakt i totalpopulasjonen (dvs. DEB og JEB) og at virkningsmekanismen er uspesifikk og ikke rettet mot en

bestemt EB subtype. Følgende tekst er tatt inn i preparatomtalen: «*Mengden av kliniske data fra bruk av Filsuvez hos pasienter med DDEB og JEB er begrenset (se pkt. 5.1). Pasientens tilstand skal evalueres jevnlig for å vurdere nytten av fortsatt behandling*». DDEB og JEB er så sjeldne tilstander at det ikke er realistisk å rekruttere tilstrekkelig antall pasienter til å kunne vise statistisk signifikant effekt for hver subtype.

Alder
Aldersgruppen 4 til <12 år var den største subgruppen (38 %), og det var i denne subgruppen det ble observert tydeligst forskjell mellom armene til fordel for bjørkeneverekstrakt. Subgruppen 0 - <4 år var svært liten (n=17), og det var ingen pasienter yngre enn 1 år som ble behandlet med bjørkeneverekstrakt. Hos voksne (≥ 18 år) viser subgruppeanalysen ikke mereffekt av bjørkeneverekstrakt sammenlignet med kontrollgel. EMA vurderte at det ikke er grunn til å forvente ulik respons på bjørkeneverekstrakt i ulike aldersgrupper. Behandlingen er topikal, og behovet for å oppnå en spesifikk systemisk eksponering for å oppnå effekt er derfor ikke relevant. Det var derfor ingen grunn til å utelate voksne fra indikasjonen ifølge EMA. På grunn av svært begrensede data for den yngste aldersgruppen, og fra et sikkerhetsperspektiv, satte EMA en nedre aldersgrense på 6 måneder i indikasjonen.

DMP har spurt de rekrutterte medisinske fagekspertene om de mener det finnes relevante subgrupper av pasienter hvor det kan antas at prioriteringskriteriene nytte og/eller alvorlighet skiller seg vesentlig fra totalpopulasjonen. Fagekspertene påpeker at bjørkeneverekstrakt kan innføres kun til pasienter med RDEB hvis vi tar hensyn til de kliniske dataene som faktisk foreligger. De ønsker heller at kun denne subgruppen får tilgang til bjørkeneverekstrakt, enn at ingen EB-pasienter får det. Samtidig sier fagekspertene at dette vil være uheldig siden JEB-gruppen er så liten at det vil være vanskelig å rekruttere mange nok pasienter til å kunne påvise statistisk signifikant effekt i en klinisk studie.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon
De hyppigst rapporterte bivirkningene hos pasienter med EB er sårkomplikasjon (hos 11,6 % av pasientene), reaksjoner på administrasjonsstedet (5,8 %), sårinfeksjoner (4,0 %), pruritus (3,1 %) og overfølsomhetsreaksjoner (1,3 %) (10).

Preparatomtalen gir råd om å seponere bjørkeneverekstrakt ved tegn og symptomer på lokal eller systemisk overfølsomhet og ved sårinfeksjoner. Behandlingen kan gjenopptas så snart infeksjonen har gått tilbake (17).

Pasienter med DEB og JEB kan ha økt risiko for utvikling av plateepitelkarsinom. Bjørkeneverekstrakt har til hensikt å fremskynde re-epitelialisering (10). Selv om det hittil ikke har vært noen økt risiko for hudsykdommer forbundet med bjørkeneverekstrakt, kan en teoretisk økt risiko for hudkreftformer forbundet med bruk av bjørkeneverekstrakt ikke utelukkes. Ved diagnostisering av plateepitelkarsinom eller andre hudkreftformer skal behandling på det rammede området seponeres (17).

I EASE-studien var det 3 (2,8 %) pasienter i bjørkeneverekstrakt-gruppen og 2 (1,8 %) pasienter i kontroll-gruppen som avsluttet studiebehandlingen på grunn av bivirkninger i løpet av den dobbeltblinde studiefasen (10). I den åpne forlengelsesfasen var det 13 (5,8 %) av pasientene som avsluttet studiebehandlingen på grunn av bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell
Uønskede medisinske hendelser er ikke inkludert i den innsendte helseøkonomiske modellen. Chiesi begrunner dette med at data fra EASE viser at bjørkeneverekstrakt tolereres godt, og at de fleste bivirkningene var milde eller moderate og knyttet til selve EB-tilstanden heller enn til behandlingen.

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til bjørkeneverekstrakt er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse.

Det er ikke observert forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og DMP er enig i at bivirkninger kan utelates fra den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser
DMP godtar at uønskede medisinske hendelser ikke er inkludert i den helseøkonomiske analysen.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

I EASE-studien ble livskvalitetsdata ikke samlet inn i den dobbeltblinde studiefasen, men kun i den åpne forlengelsesfasen. EQ-5D ble lagt til som endepunkt i studien ved en protokollendring omtrent 2,5 år etter studiestart. EQ-5D-5L ble brukt til voksne og EQ-5D-Y til barn. For pasienter under 4 år, ble målingene gjort av omsorgsperson. Data ble samlet inn ved måned 12 og 24.

Det finnes målinger fra svært få pasienter (n=34 ved 12 måneder og n=32 ved 24 måneder), og det ble ikke observert noen tydelige trender i livskvalitet over tid ved behandling med bjørkeneverekstrakt (11).

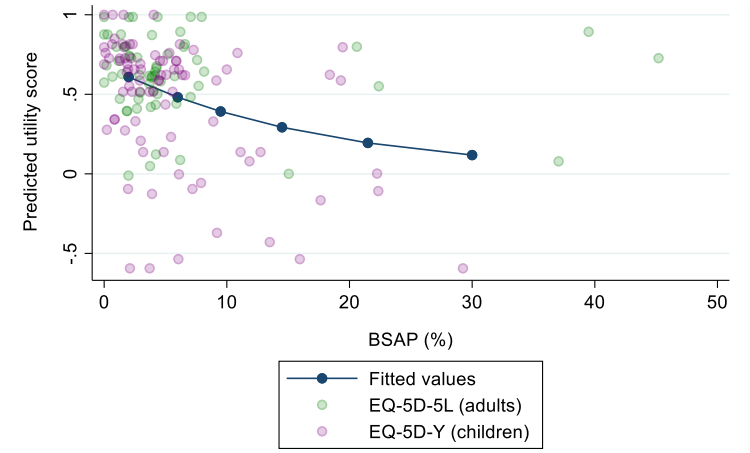
Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet er noe mangelfull, men allikevel tilstrekkelig sett opp mot DMPs retningslinjer. Modellen benytter en nyttevekt ved baseline, og deretter en nytteøkning dersom pasienten i modellen står på behandling med bjørkeneverekstrakt. Inputdata og modelleringen beskrives nedenfor.

Livskvalitet pasienter

Chiesi har konvertert EQ-5D-5L data fra EASE til EQ-5D-3L ved bruk av algoritmen beskrevet av Hernandez Alava (22). For EQ-5D-Y data samlet inn hos barn i EASE, ble den voksne EQ-5D-3L tariffen brukt direkte. Britisk befolkningsbasert tariff er brukt til verdsetting (23).

I modellen legger Chiesi til grunn at redusert BSAP gir økt livskvalitet. Chiesi har matchet EQ-5D data med BSAP målinger for å beregne en sammenheng mellom disse. Totalt 144 EQ-5D observasjoner fra den åpne forlengelsesfasen av EASE var tilgjengelig for analyse. En regresjonsmodell (generalised linear model, GLM) ble brukt til å estimere nytte ved å bruke EQ-5D data fra måned 24 i EASE. Resultatet er vist i figuren under, sammen med de individuelle EQ-5D observasjonene.



Figur 5 Sammenslåtte EQ-5D-5L- og EQ-5D-Y-nytteverdier med GLM-prediksjoner for BSAP (Kilde: Chiesi)

Chiesi har deretter beregnet et vektet gjennomsnitt av virkningen på nytte per %-poeng reduksjon i BSAP, basert på BSAP-fordelingen til studiepopulasjonen ved baseline i EASE. Dette ga en gjennomsnittlig nytteøkning på 0,0253 per %-poeng reduksjon i BSAP. Det betyr at en 4,8 %-poeng reduksjon i BSAP med bjørkeneverekstrakt (se kapittel 3.6.1.3) tilsvarer en nytteøkning på 0,121.

Det mangler data om livskvalitet ved baseline og ved behandling med komparator for studiepopulasjonen i EASE, og Chiesi henter denne informasjonen fra litteraturen. Chiesi antar at pasientene i komparatorarmen, som får dagens standard støttebehandling, har en nytteverdi på 0,456, basert på en studie av Angelis et al 2022 (24). For pasientene som behandles med bjørkeneverekstrakt øker nytteverdien til 0,577 (0,456 + 0,121) i første modellsyklus.

Livskvalitet omsorgspersoner

I modellen legger Chiesi til grunn at omsorgspersoner til pasienter under 18 år har et tap i helserelatert livskvalitet som avhenger av pasientens livskvalitet. I studien til Angelis et al 2022, var gjennomsnittlig nyttevekt for omsorgspersoner rapportert å være 0,749, sammenlignet med 0,898 for den generelle befolkningen, en forskjell på 0,149. I samme studie var gjennomsnittlig nyttevekt for pasienter med EB 0,456, sammenlignet med 0,914 for den generelle befolkningen, en forskjell på 0,458. Basert på dette har Chiesi antatt at omsorgspersoner har et nyttetap som er 32,5 % (0,149/0,458) av nyttetapet for pasienter. I modellen er dette implementert som et nyttetap på 0,149 for omsorgspersoner til pasienter som får komparator, og på 0,109 for omsorgspersoner til pasienter som får bjørkeneverekstrakt.

Aldersjustering

Nyttevekter er ikke aldersjustert i Chiesis grunnanalyse. Chiesi antar at nytteverdien på 0,456, brukt ved baseline og ved behandling med komparator, er et representativt gjennomsnitt for EB-populasjonen på tvers av alder. Aldersjustering, med reduserte verdier over tid, vil derfor underestimere livskvaliteten for populasjonen. Modellen inkluderer mulighet for å aldersjustere nyttevektene i tråd med DMPs retningslinjer.

DMPs vurdering

Livskvalitet pasienter

Helserelatert livskvalitet kan være betydelig redusert hos pasienter med DEB og JEB. Pasientene har sår i huden som medfører smerter, kløe og risiko for infeksjoner. Sårstell og bandasjeskift er tidkrevende og kan være smertefullt. De mest alvorlige tilfellene krever flere timer sårstell hver eneste dag. Hud og slimhinner er ekstremt skjøre, og det dannes lett sår ved friksjon og berøring. Daglige aktiviteter blir påvirket, som spising, toalettbesøk, påkledning og gange. Deltagelse i skole, arbeid og

fritid kan bli redusert. Mange pasienter opplever angst, depresjon og sosial isolasjon som følge av sykdommens belastning.

Baseline nyttevekt
Det er en svakhet ved dokumentasjonsgrunnlaget at livskvalitetsdata ikke ble samlet inn fra studiestart i EASE, og at det derfor mangler informasjon om livskvalitet ved baseline og ved behandling med komparator for studiepopulasjonen i EASE.

I et systematisk litteratursøk identifiserte Chiesi seks studier, i tillegg til EASE OLP, som rapporterte HRQoL hos pasienter med EB. Av disse var det to studier som rapporterte HRQoL ved bruk av EQ-5D, Angelis et al 2016 (25) og 2022 (24) og Morgan et al (26). De øvrige 4 studiene brukte DLQI (Dermatology Life Quality Index). DMP vurderer at litteratursøket er tilstrekkelig dokumentert. Studiene med pasientrapporterte EQ-5D-målinger er oppsummert i Tabell 14. DMP vurderer at det i denne metodevurderingen generelt foreligger mer pasientrapporterte EQ-5D-data enn det som vanligvis er tilfelle ved en så sjelden sykdom som EB.

Angelis 2016 (25) er mindre relevant da denne studien inkluderte 38 % pasienter med EB simplex, som er den minst alvorlige subtypen, og som ikke er omfattet av indikasjonen til bjørkeneverekstrakt. Nytteverdien er som forventet noe høyere (0,58) i denne kilden. Fra EASE OLP er det rapportert en EQ-5D gjennomsnittsverdi (0,52) for pasienter som har fått behandling med bjørkeneverekstrakt over tid. Denne verdien er derfor heller ikke representativ for en baseline nytteverdi.

DMP vurderer at Angelis 2022 (24), som Chiesi har brukt i sin grunnanalyse, og Morgan (26) er mest relevant av de kildene Chiesi har identifisert. Begge er tverrsnittstudier basert på spørreundersøkelser av pasienter med EB, og har ulike styrker og svakheter. Morgan er kun publisert som abstract, og vi har derfor begrenset informasjon om denne studien sammenlignet med Angelis 2022. Angelis 2022 er en eldre studie enn Morgan (2011/2013 vs 2021/2022), noe som kan påvirke relevansen av dataene i dagens kontekst, men har inkludert noe flere pasienter (91 vs. 67). Angelis 2022 er utført i Europa, mens Morgan er utført i USA, UK og Irland. DMP har også vurdert i hvilken grad EB-pasientene i disse tverrsnittstudiene er representative for studiepopulasjonen i EASE, og dermed pasientene som er aktuelle for bjørkeneverekstrakt. Angelis 2022 inkluderte kun pasienter med DEB, 77 % med generalisert DEB og 23 % med lokalisert DEB. Dette er i hovedsak representativt for studiepasientene i EASE hvor flertallet av pasientene hadde DEB (87,5 %). Det mangler imidlertid informasjon om fordeling i henholdsvis RDEB og DDEB i Angelis 2022, og om BSAP. Morgan har inkludert pasienter med de samme EB-subtypene som i EASE, men fordelingen er noe forskjellig; andelen med den alvorlige typen RDEB er lavere (45 % vs 79 % i EASE) og andelen med den mindre alvorlige DDEB er høyere (45 % vs 9 % i EASE). BSAP-data, som er egenrapporterte i Morgan, tyder imidlertid på at disse pasientene i gjennomsnitt har en større kroppsoverflate som er påvirket av EB-sår enn pasientene i EASE.

DMP velger samme baseline nyttevekt som Chiesi i egen hovedanalyse, 0,456 fra Angelis 2022 (24). Valg av baseline nyttevekt påvirker ikke IKER, men har betydning for beregnet alvorlighet. I en scenarioanalyse utforsker DMP bruk av baseline nyttevekt 0,52 fra Morgan (26).

Tabell 12 Studier med pasientrapporterte EQ-5D-målinger

	EASE OLP	Angelis 2022	Angelis 2016	Morgan
Studie				
Studie	Åpen forlengelsesfase av EASE. Intervensjon: bjørkeneverekstrakt	Tverrsnittstudie basert på spørreundersøkelse	Tverrsnittstudie basert på spørreundersøkelse	Tverrsnittstudie basert på spørreundersøkelse
Studielokasjon	Global	Europa (Frankrike, Tyskland, Italia, Spania, UK)	Europa (Bulgaria, Frankrike, Tyskland, Ungarn, Italia, Spania, Sverige, UK)	UK, USA, Irland
Tidsperiode	2017 - 2022	09/2011 til 04/2013	09/2011 til 04/2013	09/2021 til 04/2022
Pasienter				
n	144 observasjoner	91 pasienter	204 pasienter	67 pasienter
EB subtype	RDEB (78,5%) DDEB (9,0%) JEB (11,7%)	DEB, generalisert (77 %) DEB, lokalisert (23 %)	EB simplex (38,2 %) DEB (49,6 %) JEB (7,4 %)	RDEB (45%) DDEB (45%) JEB (9%) Kindler (1%)
Alder, gjennomsnitt	16,7 år	23 år	26,7 år	NA
Voksne, andel	30 %	55 %	59 %	NA
Kvinner, andel	40 %	61,5 %	59,8 %	NA
BSAP				
<10 %	57,8 %	NA	NA	17 (25,4 %)
10 – 25 %	29,1 %	NA	NA	30 (44,8 %)
>25 %	12,6 %	NA	NA	20 (29,9 %)
Manglende	0,4 %	NA	NA	--
HRQoL				
EQ-5D indeksverdi	0,521	0,456	0,579	0,52
	EQ-5D-3L Konvertert fra 5L (22) UK tariff (23)	EQ-5D-3L Tariff ikke spesifisert	EQ-5D-3L Tariff ikke spesifisert	EQ-5D-5L Tariff ikke spesifisert

Nytteøkning ved behandling med bjørkeneverekstrakt
I EASE-studien ble EQ-5D-data samlet inn kun i den ukontrollerte forlengelsesfasen, og det finnes målinger fra svært få pasienter. Resultatene viser betydelig variasjon i rapportert livskvalitet blant studiepasientene. Studiedata er ikke tilstrekkelig til å kunne vurdere om behandling med bjørkeneverekstrakt kan påvirke pasientens helserelaterte livskvalitet.

Chiesi har i stedet antatt en sammenheng mellom BSAP og livskvalitet, der redusert BSAP gir økt livskvalitet. DMP vurderer at dette er en forenkling. Hvor på kroppen EB-sår er plassert har vel så stor betydning for pasienten, og fanges ikke opp i BSAP. Selv mindre sår på hender eller føtter kan gi smerter ved aktivitet og begrense pasientens funksjonsnivå. Dette vil i større grad redusere pasientens livskvalitet enn et sår som er plassert for eksempel på ryggen. DMP mener likevel at det overordnet er rimelig å anta en korrelasjon mellom hvor stor andel av kroppsoverflaten som er påvirket av EB-sår, og livskvalitet. Dette støttes også av de medisinske fagekspertene.

DMP har redusert effekten av bjørkeneverekstrakt på BSAP i egen hovedanalyse (se kapittel 3.6.1.3), og dette reduserer også nyttegevinsten av bjørkeneverekstrakt i analysen. En 1,8 %-poeng reduksjon i BSAP i DMPs hovedanalyse, og en nytteøkning på 0,0253 per %-poeng reduksjon i BSAP, tilsvarer at bjørkeneverekstrakt gir en nytteøkning på 0,046 QALYs.

DMP har utført scenarioanalyser der nytteforbedring per %-poeng reduksjon i BSAP økes og reduseres med 25 %.

Livskvalitet omsorgspersoner

Å være omsorgsperson til et barn med alvorlige former for EB innebærer en omfattende og kontinuerlig omsorgsbelastning, med tidkrevende daglige sårstell som er forbundet med smerter for barnet og risiko for infeksjoner. Situasjonen innebærer en betydelig praktisk belastning for omsorgspersoner, samt en emosjonell belastning knyttet til usikkerhet og bekymring for både nåsituasjonen og fremtiden. DEBRA Norge beskriver hvordan sykdommen påvirker hverdagen til pårørende i sitt brukerinnspill (Vedlegg 1).

Chiesi har implementert nyttetap for pårørende til pasienter < 18 år i modellen. De medisinske fagekspertene forteller at alle pasienter med RDEB og JEB trenger livslang hjelp, bl.a. til sårstell og bandasjeskift, og at det gjerne er slik at behovet er økende med alder fordi sykdommen progredierer. Nesten all behandling av EB skjer i hjemmet, under tett oppfølging (hjemmesykepleie, BPA, hjemmesykehus). Til tross for at det fortsatt vil være en stor belastning å være foreldre eller nær pårørende til en pasient med en alvorlig sykdom, er det sannsynlig at omsorgspersoner i mindre grad vil være involvert i daglig oppfølging og omsorg når EB-pasienter er voksne enn i en situasjon hvor barnet fortsatt bor hjemme. Dette kan forventes å gjenspeiles i nyttetapet til pårørende.

Data om helserelatert livskvalitet til omsorgspersoner ble ikke samlet inn i EASE. EQ-5D data for omsorgspersoner til pasienter med EB er samlet inn i Angelis 2022, den samme studien som er brukt som kilde for nyttevekt for baseline og komparator. Chiesi har antatt at omsorgspersonens livskvalitet henger sammen med pasientens livskvalitet. DMP mener dette er en rimelig antagelse, selv om selve størrelsen på denne sammenhengen er usikker.

DMP har i egen hovedanalyse lagt til grunn et nyttetap for omsorgspersoner til pasienter <18 år på 0,149 (samme som Chiesi) i komparator-armen, og på 0,134 (Chiesi: 0,109) i bjørkeneverekstrakt-armen. Nyttetapet for omsorgspersoner i bjørkeneverkestrakt-gruppen blir større i DMPs analyse fordi pasientens nyttegevinst av bjørkeneverekstrakt er redusert. Livskvalitet for omsorgspersoner har liten betydning i DMPs hovedanalyse der startalder er 16,7 år, men har større betydning i scenarioanalysen med startalder 6 måneder.

Aldersjustering

DMP legger til grunn det samme som Chiesi, og har ikke aldersjustert nyttevektene.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Chiesi, men effekten av bjørkeneverekstrakt på livskvalitet for pasient og pårørende er noe redusert i DMPs hovedanalyse fordi BSAP-reduksjon er redusert (se kapittel 3.6.1.3).

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

Alle kostnader, foruten legemiddelkostnader, er modellert som mulige besparelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader knyttet til dagens standard støttebehandling er derfor satt til 0, og kostnader (foruten legemiddelprisen) knyttet til behandling med bjørkeneverekstrakt er modellert som %-vis besparelser som følge av reduserte direkte og indirekte kostnader (uformell pleie) og nedgang i frekvensen av bandasjeskift/forbruk estimert i kapittel 3.6.1.1.

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon

Innsendt dokumentasjon

Det er kun inkludert ett legemiddel i analysen, bjørkeneverekstrakt. Legemiddelprisen i Chiesi sin innsendte grunnanalyse er ikke basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. DMP har oppdatert pakningspriser til korrekt nivå.

Tabell 13 Legemiddelpris

	Varenummer	Mengde	Pakningsstørrelse	Maksimal AUP inkl. mva.	Maksimal AUP uten mva.
Bjørkeneverekstrakt (Filsuvez)	046101	23,4 g (tube)	30 tuber	NOK 120 655	NOK 96 524

DMPs vurdering

DMP har oppdatert pakningsprisen for bjørkeneverekstrakt til korrekt nivå.

Pasientgruppen bruker også noen andre legemidler i dag, som for eksempel smertestillende, antibiotika og kløestillende. Legemiddelkostnader forbundet med dagens standard støttebehandling er inkludert i totalkostnaden for sykdomshåndtering (se kapittel 3.7.2).

3.7.2 Kostnader forbundet med EB

Innsendt dokumentasjon

Chiesi har brukt en publikasjon fra Angelis et al. 2022 (24), som undersøkte helserelatert livskvalitet og kostnader forbundet med EB, som grunnlag for å estimere en årskostnad for sykdomshåndtering. Studien estimerte en gjennomsnittskostnad for en voksen og en pediatrisk EB-pasient i 6 europeiske land, som Chiesi har benyttet i den helseøkonomiske modellen. Ettersom kostnaden i publikasjonen er euro, har Chiesi valutakonvertert og prisjustert kostnaden til NOK 2024-pris. Kostnadene er skilt i ulike kategorier, hovedsakelig på direkte og indirekte/direkte ikke-medisinske kostnader. Tabellene under oppsummerer kostnadene for henholdsvis voksne og barn.

Tabell 14. Gjennomsnittskostnad per pasient per år, voksen. Kilde: Angelis et.al.(24)

Cost category	Costs (2020 €)	Costs (2024 NOK)
Drugs	1,151	15,460
Tests	254	3,412
Visits	2,157	28,973
Hospitals	3,083	41,411
Material	1,250	16,790
HC transport	34	457
Social health service	1,335	17,932
Professional carer	936	12,572
Direct medical costs	**10,200**	**137,006**
Non-HC transport	96	1,289
Main informal carer	11,450	153,796
Other informal carers	5,200	69,846
Direct non-medical	**16,746**	**224,932**

Tabell 15. Gjennomsnittskostnad per pasient per år, barn. Kilde: Angelis et.al.(24)

Cost category	Costs (2020 €)	Costs (2024 NOK)
Drugs	864	11,605
Tests	139	1,867
Visits	2,777	37,301
Hospitals	2,835	38,080
Material	864	11,605
HC transport	105	1,410
Social health service	1,737	23,331
Professional carer	71	954
Direct medical costs	**9,392**	**126,153**
Non-HC transport	153	2,055
Main informal carer	45,768	614,754
Other informal carers	14,246	191,352
Direct non-medical	**60,167**	**808,160**

Chiesi vurderer at kostnaden forbundet med forbruksmateriell ikke fanges av studien til Angelis et.al og at dette må beregnes i tillegg. Dette er DMP enige i, og dette vurderes i kapittel 3.7.3.

Chiesi gir ingen videre forklaring eller begrunnelse for bruk kostnadene for indirekte/direkte ikke-medisinske kostnader fra Angelis et.al utover at de inngår i den helseøkonomiske modellen, hvorav uformell pleie utgjør NOK 224 932 og NOK 808 160 for henholdsvis voksne og barn.

Chiesi har modellert en besparelse for alle disse kostnadene på 12 % for pasienter som mottar bjørkeneverekstrakt + standard støttebehandling. Dette tilsvarer den relative endringen i antall bandasjeskift som ble observert i EASE (se kapittel 3.6.1.1), og Chiesi antar at denne forskjellen vil gi samme relative forskjell i alle andre kostnadsposter.

DMPs vurdering

Direkte kostnader

Kostnadsposten knyttet til materiell i Tabell 14 og Tabell 15 representerer kun det materiellforbruket som skjer på sykehuset, og omfatter ikke forbruksmateriell som inngår i det daglige sårstellet av en EB-pasient, som i hovedsak skjer i hjemmet. Denne kostnadsposten beskrives og vurderes i kapittel 3.7.3. Av de direkte kostnadspostene er sykehuskostnader den største. De medisinske fagekspertene forteller at hudavdelingen på Rikshospitalet, med 3-5 spesialsykepleiere og 2-3 leger med spesialkompetanse, følger opp tilnærmet alle pasienter med RDEB og JEB i Norge. De medisinske fagekspertene foreller at behandlingen i all hovedsak finner sted i hjemmet, men at de ansatte i hudavdelingen blant gir annet opplæring i håndtering av sykdommen, herunder veiledning i bruk av ulike typer bandasje og forbruksmateriell. Eksisterende sår kan også behandles ved kontroller, samt at det gjøres arbeid i å forbygge nye sår eller komplikasjoner. DMP vurderer at kostnadsestimatet knyttet til direkte kostnader (helsetjenestekostnader) er noe usikkert, men ettersom denne er av mindre betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen gjør DMP ingen inngående vurdering av dette.

Indirekte kostnader og tidsforbruk forbundet med behandling

De indirekte kostnadene er imidlertid av større betydning, spesielt kostnaden for det Chiesi kaller *uformell pleie*. Som beskrevet i kapittel 3.6.3 er omsorgsbelastningen, med daglige sårstell, smertehåndtering, emosjonell og praktisk påkjenning, trolig av stor betydning. Nesten all behandling av EB skjer i hjemmet, under oppfølging av bl.a. hjemmesykepleie, BPA og hjemmesykehus. Det er derfor relevant å inkludere tiden de pårørende bruker på omsorg/pleie til pasientene (<18 år) som en kostnad for tapt fritid. Denne kostnaden representerer tid omsorgspersoner kunne brukt på andre ikke-lønnede oppgaver/aktiviteter, og omfatter ikke eventuelle pleiepenger. DMP kaller derfor *uformell pleie* for *tidsbruk* videre i rapporten.

Chiesi har i sin grunnanalyse antatt at to omsorgspersoner deler på oppgaven, og at disse hver for seg bruker 1,8 timer på hvert bandasjeskift, totalt 3,6 timer. Tidsanslaget stemmer godt overens med anslaget fra de medisinske fagekspertene om at pasienter med RDEB og JEB bruker 3-4 timer per dag til bandasjeskift. Fagekspertene forteller at nødvendige pauser på grunn av smerter er medregnet i denne tidsbruken. Kostnaden for tidsbruk per time er NOK 326, hentet fra DMP sin kostnadsdatabase for gjennomsnitt netto lønn. Totalt blir kostnaden for tidsbruk per bandasjeskift NOK 1 174. Med Chiesi sine beregnede tidsbesparelser per bandasjeskift ved behandling med bjørkeneverekstrakt, er det estimert en besparelse på indirekte kostnader for tidsbruk på NOK 41 614 per år.

Chiesi har imidlertid benyttet kostnaden for tidsbruk både fra Angelis et.al i Tabell 14 og Tabell 15 (NOK 224 932 og NOK 808 160 per år for henholdsvis voksne og barn, med reduksjon/besparelse på 12 % for pasienter som behandles med bjørkeneverekstrakt), og kostnaden for tidsbruk beskrevet over (besparelse på NOK 41 614 per år). DMP vurderer at dette medfører dobbelttelling av tidsbruk. I egen hovedanalyse benytter DMP kun kostnaden basert på norske tall og data, siden denne vurderes å være mest representativ, og ikke kostnaden fra Angelis et al.

Indirekte kostnader for voksne pasienter

Chiesi har inkludert indirekte kostnader og kostnader forbundet med tidsbruk kun for pasienter under 18 år. Dette begrunnes med at omsorgspersoner benytter en del av tiden sin på sårstell/bandasjeskift, som de ellers kunne brukt på andre (ulønnede) aktiviteter. DMP vurderer imidlertid at det samme vil gjelde voksne pasienter over 18 år, men at kostnaden/tiden da i hovedsak bæres av pasienten selv og ikke omsorgspersoner. Ifølge DMP sine retningslinjer skal kostnader forbundet med tid pasienter bruker på behandling også inkluderes, som verdien på tapt fritid. DMP legger derfor til grunn at pasienter bruker tilsvarende tid på sårstell/bandasjeskift som omsorgspersoner gjorde før pasienten ble 18 år, og at denne kostnaden representerer verdien av tapt fritid hos pasienten selv. Denne endringer fører til at IKER reduseres.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP godtar ikke å benytte kostnaden for tidsbruk fra både publikasjonen fra Angelis et.al og kostnad for tidsbruk per bandasjeskift da dette medfører dobbelttelling av tidsbruk. DMP velger å benytte den sistnevnte metoden, med beregning av antall timer benyttet per bandasjeskift med bruk av norske tall og data for å tallfeste verdien av tidsbruk. DMP inkluderer også kostnaden for tid pasienter bruker på sårstell/verdien av tapt fritid for voksne pasienter over 18 år.

3.7.3 Kostnader knyttet til forbruksmateriell (bandasjeskift og sårstell)

Innsendt dokumentasjon
Chiesi antar at kostnaden for et bandasjeskift er NOK 5 107, og henviser til DRG-koden 271: Kroniske sår i huden. Basert på at antallet bandasjeskift er redusert med 0,6 per uke for bjørkeneverekstrakt vs. komparator ifølge EASE-data (kapittel 3.6.1.1), antar Chiesi en besparelse på NOK 3 064 (0,6 x NOK 5 107) per uke ved behandling med bjørkeneverekstrakt. Ettersom reduksjonen er målt per uke, og modellens syklus er på 1 år, ganges den ukentlige besparelsen med antall uker i året (52,17).

DMPs vurdering
Chiesi sin beregning og antagelser om kostnaden per bandasjeskift er lite beskrevet i innsendt dokumentasjon. Slik DMP tolker det er DRG 271 og trimpunktet multiplisert (54 412*1,399=76 608), for deretter å bli delt på 15. DMP antar at dette er gjort for enkelthets skyld, hvor 76 608 reflekterer månedskostnaden, og at det deretter er lagt til grunn bandasjeskift annenhver dag, noe som gir en kostnad per bandasjeskift på NOK 5 107.

Medisinsk forbruksmateriell til EB dekkes etter blåreseptforskriften § 5, punkt 13. En fullstendig oversikt over hva som dekkes finnes i denne lenken. På forespørsel har DMP fått data fra Helfo for 2024 på refusjonsutgifter og antall unike brukere. DMP har fått informasjon fra Helsedirektoratet at listen over hva EB-pasientene får dekket er ganske utfyllende, og er ment å dekke alt som er nødvendig av forbruksmateriell for EB. De mener derfor at det er lite trolig at pasientene får dekket forbruksmateriell etter andre punkter på blåresept, eller kremer, oljer og salver etter bidragsordningen. Bjørkeneverekstrakt har kun indikasjon for JEB og DEB. Ettersom de undergruppene av EB som er aktuelle for behandling med bjørkeneverekstrakt også er de mest alvorlige formene, antar DMP at disse pasientene også er de som har høyest refusjonsutgifter etter blåreseptforskriften § 5, punkt 13. Som beskrevet i kapittel 1.2 er det totalt 15-16 pasienter med RDEB og <10 pasienter med JEB Norge. DMP har derfor lagt til grunn gjennomsnittsårskostnaden for de 20 pasientene med høyest refusjonsutgifter, og benytter dette tallet for å reflektere kostnaden forbundet med forbruksmateriell hos de pasientene som er aktuelle for behandling med bjørkeneverekstrakt. Ettersom det er usikkerhet knyttet til det endelige pasientantallet velger DMP å presentere scenarioanalyser hvor det brukes gjennomsnittskostnaden for topp 10 og 30 pasienter med høyest refusjonsutgifter for å vise påvirkningen av kostnaden forbundet med forbruksmateriell.

Tabell 16. Refusjonsutgifter etter blåreseptforskriften § 5, punkt 13 for 2024, fordelt på topp 10, 20 og 30 brukere, totalt, gjennomsnitt per pasient og gjennomsnitt per bandasjeskift. Priser i NOK.

	Totalt	Per pasient	Per bandasjeskift
Topp 10	16 340 374	1 634 037	6 395
Topp 20	19 009 590	950 479	3 720
Topp 30	20 920 434	697 347	2 729

DMP har brukt samme frekvens for bandasjeskift som Chiesi fra EASE-studien ved baseline for bjørkeneverekstraktarmen (0,7 skift per dag) ved beregning av kostnaden per bandasjeskift. DMP har beholdt beregningsmetoden som Chiesi har brukt for å modellere årlig besparelse i bandasjeforbruk;

$$= (kostnaden\ for\ uformell\ pleie, hvis\ pasient\ under\ 18\ år) + ((kostnad\ for\ bandasjemateriell) * (ukentlig\ nedgang\ i\ bandasjeskift * uker\ i\ året))$$

$$= (1\,173) + ((3720) * (0{,}602 * 52{,}17))$$

= NOK -153 715 for pasienter <18 år
= NOK -116 851 for pasienter >18 år

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP benytter ikke DRG-koden for spesialisthelsetjenesten som proxy for kostnad for forbruksmateriell, men endrer til gjennomsnittsårskostnaden for de 20 pasientene med høyest refusjonsutgifter hos Helfo i 2024, og benytter dette tallet for å reflektere kostnaden forbundet med forbruksmateriell hos de pasientene som er aktuelle for behandling med bjørkeneverekstrakt.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 17. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på NOK maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Bjørkeneverekstrakt og standard støttebehandling	**Standard støttebehandling**	**Differanse**
Leveår			
Totale leveår	16,82	16,35	0,47
QALY			
QALYs - Pasienter	9,06	7,46	1,60
QALYs - Pårørende	-1,33	-1,66	0,32
Totale QALYs	**7,72**	**5,80**	**1,92**
Kostnader			
Legemiddelkostnader	4 514 298	0	4 514 298
Besparelser i helsetjenesten	-179 664	0	-179 664
Besparelser utenom helsetjenesten	-931 097	0	-931 097
Besparelser i bandasjeforbruk	-2 147 140	0	-2 147 140
Total	**1 256 397**	**0**	**1 256 397**
	Merkostnad (inkrementell kostnad)		
IKER (per vunnet QALY)	654 169		
IKER (per vunnet leveår)	2 654 616		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Chiesi sin analyse bortsett fra følgende:

- Startalder er økt til gjennomsnittsalder i EASE.
- Forbruk av tuber med bjørkeneverekstrakt er økt til gjennomsnittlig forbruk i EASE og midtpunktkorrigering ved beregning av tubebruk er fjernet, ettersom modellen allerede benytter halvsykluskorrigering (dobbelttelling).
- Årlige seponeringsrater av bjørkeneverekstrakt er økt til seponeringsrater i EASE.
- BSAP-reduksjon er nedjustert til relativ effekt av bjørkeneverekstrakt vs. kontrollgel i EASE.
- Overlevelsesgevinst av bjørkeneverekstrakt er fjernet.
- Kostnaden per bandasjeskift er endret fra å bruke DRG-kode som proxy, til å bruke gjennomsnittlig årskostnaden for de 20 pasientene med høyest refusjonsutgifter for EB forbruksmateriell i 2024 ifølge tall fra Helfo.

- Kostnad for tidsbruk per bandasjeskift er beregnet med norske tall og data, og dobbelttelling av denne kostnaden er fjernet.
- DMP inkluderer kostnaden for tid pasienter bruker på sårstell/verdien av tapt fritid for voksne pasienter over 18 år

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

Tabell 18. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Chiesi sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Chiesi sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Chiesi sin grunnanalyse				654 169
Startalder i modellen	6 måneder	16,7 år Gjennomsnitt i EASE	3.3.3	1 250 389
Forbruk av tuber med bjørkeneverekstrakt	80 % av median forbruk i EASE, og midtpunkt- og halvsykluskorrigering i tubeberegning	100 % av gjennomsnittlig forbruk i EASE, og halvsykluskorrigering i tubeberegning	3.4.3	2 944 006
Seponering	8 % i år 1 og 2, deretter 2 % Antagelser	18 % i år 1 og 2, deretter 4 % EASE-data år 1 og 2, deretter antagelse	3.4.3	632 547
Reduksjon i BSAP	4,8 % Absolutt effekt	1,8% Relativ effekt	3.6.1.3	1 190 287
Mortalitet	Bjørkeneverekstrakt øker overlevelse ved å redusere sårinfeksjoner og sepsis	Bjørkeneverekstrakt påvirker ikke overlevelse	3.6.1.2	724 031
Kostnad per bandasjeskift (materiell)	DRG-kode som proxy	Tall innhentet fra Helfo	3.7.3	912 749
Indirekte kostnader/tidsbruk	Dobbelttelling av kostnadene Angelis et.al. + tapt fritid	Fjerne dobbelttelling, benytte kostnaden for tidsbruk ved tapt fritid	3.7.2	1 138 965
Indirekte kostnader	Tid brukt på sårstell/verdien av tapt fritid kun frem til pasienten er 18 år	Tid brukt på sårstell/verdien av tapt fritid også for pasienter over 18 år	3.7.2	601 356

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 19. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Bjørkeneverekstrakt og standard støttebehandling	**Standard støttebehandling**	**Differanse**
Leveår			
Totale leveår	14,1	14,1	-
QALY			
QALYs – Pasienter	6,76	6,43	0,33
QALYs - Pårørende	-0,22	-0,29	0,06
Totale QALYs	**6,54**	**6,14**	**0,39**
Kostnader			
Legemiddelkostnader	5 791 956	0	5 791 956
Besparelser i helsetjenesten	-118 104	0	-118 104
Besparelser utenom helsetjenesten	0	0	0
Besparelser i bandasjeforbruk*	-1 101 989	0	-1 101 989
Total	**4 571 863**	**0**	**4 571 863**
	Merkostnad (inkrementell kostnad)		
IKER (per vunnet QALY) inkl. pårørendenytte	11 703 314		
IKER (per vunnet QALY) uten pårørendenytte	14 003 615		
IKER (per vunnet leveår)	NA		

*inkluderer både forbruksmateriell og tidsbruk for pårørende

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

DMP belyser usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om bjørkeneverekstrakt skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 20: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Scenario-analyse	IKER*	APT**
Resultat i DMPs hovedanalyse				11 703 314	45,5
1	Startalder i modellen	16,7 år	6 måneder	7 994 122	55,9
			6 måneder***	13 857 405	55,9
2	Nyttevekt for komparator	0,456 Kilde: Angelis (24)	0,52 Kilde: Morgan (26)	11 703 314	43,9
3	Seponeringsrate	18 % i år 1 og 2, deretter 4 % EASE-data år 1 og 2, deretter antagelse	2 % fra år 3 og utover	11 784 051	45,5
			8 % fra år 3 og utover	11 557 132	45,5
4	Forventet levetid	40 år	30 år	11 551 260	50,3
			50 år	11 779 681	40,7
5	Nytteforbedring per % BSAP (+/- 25%)	0,0253	0,0316	9 687 308	45,5
			0,0190	14 778 927	45,5
6	Kostnad forbruksmateriell per bandasjeskift	Helfo topp 20 (NOK 3 720)	Topp 10 (NOK 6 395)	10 161 301	45,5
			Topp 30 (NOK 2 729)	12 274 580	45,5
7	Antall tuber bjørkeneverekstrakt per måned	År 1: 29,67 År 2: 24,41 År 3+: 19,02	Alle år: 10	3 974 541	45,5
			Alle år: 15	7 523 433	45,5

*Alle scenarioanalyser utført med utgangspunkt i DMP sin hovedanalyse inkludert pårørendenytte.

**Alle APT-beregningene i scenarioanalysene er gjort uten å inkludere pårørendenytte.

*** Scenarioanalyse utført med utgangspunkt i DMP sin hovedanalyse ekskludert pårørendenytte.

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Startalder i den helseøkonomiske modellen:** DMP har i hovedanalysen lagt til grunn gjennomsnittsalderen fra EASE-studien for å ivareta intern validitet og forventet alder i den nåværende norske pasientpopulasjonen (ekstern validitet). Dersom bjørkeneverekstrakt innføres vil aktuell startalder for behandlingen trolig bli lavere over tid ettersom DEB og JEB vanligvis diagnostiseres ved fødsel eller kort tid etterpå. DMP har derfor beregnet IKER og APT ved bruk av laveste alder i godkjent indikasjon for å vise resultater for en framtidig populasjon. IKER blir vesentlig lavere ved bruk av en lavere startalder. Dette skyldes hovedsakelig at pårørendenytte får større betydning. Pårørendenytte beregnes kun for barn (<18 år), og har dermed liten betydning i DMPs hovedanalyse hvor startalder er 16,7 år, men får stor betydning dersom pasienten starter behandling når de er 6 måneder, ettersom omsorgspersoner da har 16 år lengre tid til å akkumulere nytte i modelleringen. Når vi ser på resultatet fra scenarioanalysen med startalder 6 måneder, men ekskludert pårørendenytte, blir IKER høyere. IKER er likevel noe lavere enn i DMPs hovedanalyse uten pårørendenytte (13,99 vs. 14,63 millioner NOK/QALY). Lavere startalder betyr lengre tid på behandling med bjørkeneverekstrakt. Dette medfører høyere akkumulerte legemiddelkostnader, men oppveies av en større total nytte.
2. **Nyttevekt for komparator:** Livskvalitet ble ikke samlet inn fra studiestart i EASE. Nyttevekt ved baseline og behandling med komparator er derfor hentet fra litteraturen. Av studiene Chiesi identifiserte i et systematisk litteratursøk, vurderer DMP at Angelis 2022 (24) og Morgan (26) er

mest relevante. Begge har styrker og svakheter. Valg av baseline nyttevekt påvirker ikke IKER, men har betydning for beregnet alvorlighet.

3. **Seponeringsrate:** DMP har brukt studiedata fra EASE for seponeringsrate for bjørkeneverekstrakt i år 1 og 2, men fra år 3 finnes det ikke data. Chiesi har gjort ulike antagelser om seponeringsrate fra år 3 i ulike land: 2 % i Norge, 4 % i Danmark og 8 % i Sverige. DMP har benyttet 4 % i egen hovedanalyse, men viser betydningen det har på resultatet ved å bruke høyere og lavere seponeringsrate.
4. **Forventet levetid:** Pasienter med RDEB og JEB har redusert forventet levetid, og de medisinske fagekspertene forteller at flere dør i 30-40 årsalderen. Det er imidlertid stor variasjon, noen dør før voksen alder, mens andre blir over 50 år. DMP har i sin hovedanalyse lagt til grunn det samme som Chiesi, 40 år, og utforsker 30 år og 50 år i scenarioanalyser. Dette gir relativt små endringer i IKER, men større endring i APT, noe som er forventet ettersom APT er beregnet basert på gjennomsnittlig gjenstående (gode) leveår.
5. **Nytteforbedring per %-poeng reduksjon i BSAP**: I DMPs hovedanalyse er det lagt til grunn at redusert BSAP gir økt livskvalitet (EQ-5D), basert på en analyse av EASE-data utført av Chiesi. Tallfestingen av sammenhengen mellom BSAP og EQ-5D er forbundet med usikkerhet. Dette skyldes blant annet at EQ-5D-data ble samlet inn kun i den ukontrollerte forlengelsesfasen av EASE, at det finnes målinger fra svært få pasienter og at det var betydelig heterogenitet i rapportert livskvalitet blant studiepasientene. I scenarioanalysene har DMP økt og redusert (+/-25 %) nytteforbedring per %-poeng reduksjon i BSAP, og dette gir stort utslag i beregnet IKER.
6. **Kostnad for forbruksmateriell:** DMP har lagt til grunn gjennomsnittlig årskostnad for de 20 pasientene med høyest refusjonsutgifter til forbruksmateriell fra HELFO. Forbruk av materiell og derfor kostnader forbundet med disse varierer imidlertid veldig fra pasient til pasient. For å vise betydningen av kostnader (og eventuelle besparelse) av forbruksmateriell, har DMP beregnet gjennomsnittskostnaden for topp 10 og 30 pasienter med høyest refusjonsutgifter og brukt disse i to scenarioanalyser. Dette har stor betydning for analyseresultatet. I den helseøkonomiske analysen er kostnaden for forbruksmateriell modellert som en besparelse ved behandling med bjørkeneverekstrakt. Det betyr at jo høyere kostnad for forbruksmateriell, jo større besparelse med bjørkeneverekstrakt, og jo lavere IKER.
7. **Antall tuber bjørkeneverekstrakt per måned:** I hovedanalysen har DMP lagt til grunn tubeforbruket i EASE for å sikre at analysen bygger på konsistente data for både effekt og kostnader. Kostnaden per tube er høy (NOK 3 217, maksimal AUP uten mva.), og tubeforbruket har derfor stor betydning for IKER. Både de medisinske fagekspertene og interesseorganisasjonen DEBRA Norge (vedlegg 1) foreslår at antall tuber per pasient kan begrenses. Fagekspertene mener det vil det være aktuelt at pasienten prøver bjørkeneverekstrakt på noen utvalgte sår i første omgang, samtidig med at pasientens øvrige sårbehandling fortsetter som vanlig. Dersom ønsket effekt på sårheling oppnås, vil andre sår også kunne behandles med bjørkeneverekstrakt etter hvert. DEBRA Norge foreslår at det kan settes en begrensning på antall tuber legen kan forskrive per måned, basert på sårstørrelse, klinisk respons og alvorlighetsgrad (f.eks. maks. 7-12 tuber/måned). I scenarioanalyser har DMP utforsket 10 tuber/måned (tilsvarer 1 pakning hver 3. måned per pasient) og 15 tuber/måned (tilsvarer 1 pakning annenhver måned per pasient). IKER blir betydelig redusert i disse scenarioanalysene. Resultatet må imidlertid tolkes med stor forsiktighet ettersom effekten av bjørkeneverekstrakt ikke er nedjustert i disse analysene. Behandling av færre sår/bruk av færre tuber vil nødvendigvis gjøre at BSAP ikke reduseres i samme grad, og at livskvalitet ikke øker like mye som det som er lagt til grunn i analysen. IKER ved redusert tubeforbruk vil derfor sannsynligvis være høyere enn det disse scenarioanalysene viser.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med dagens standard støttebehandling. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Tabell 21. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

		Hovedanalyse	**Scenarioanalyse**
Alder	A	16,7	6 mnd
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	56,4	71
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	11	15,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**45,5**	**55,9**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 46 QALY ved bruk av gjennomsnittsalder fra den kliniske studien. Dette representerer APT for den prevalente populasjonen aktuell for behandling med bjørkeneverekstrakt. Dersom bjørkeneverekstrakt innføres vil aktuell startalder for behandlingen trolig bli lavere ettersom DEB og JEB vanligvis diagnostiseres ved fødsel eller kort tid etterpå. DMP har derfor også presentert APT ved bruk av laveste alder i godkjent indikasjon (scenarioanalyse).

I henhold til DMPs retningslinjer og Beslutningsforum sak 048-2020 om veiledende kriterier for bruk av skjønn ved vurdering av absolutt prognosetap ved behandling av plager/sykdommer som følger av hovedtilstand, er det som hovedregel alvorlighetsgraden av følgeplagene alene – og ikke av hovedtilstanden - som skal vurderes og beregnes ved vurdering av tiltak som rettes mot plager som følger av hovedtilstanden og ikke har virkning på denne.

Bjørkeneverekstrakt er til behandling av hudsår forbundet med DEB og JEB. I utgangspunktet er det derfor alvorlighetsgraden av EB-sår isolert og ikke av hovedtilstanden DEB og JEB som skal beregnes. Unntaksvis kan alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inklusive følgeplagene også vurderes og beregnes når tiltaket er rettet mot følgeplagene. Dette gjelder i tilfeller der gitte kriterier i stor grad er oppfylt. Unntakskriteriene, med DMPs vurdering i denne saken, er følgende:

Kriterier:	DMPs vurdering:
a) Det foreligger en sterk sammenheng mellom hovedtilstand og følgeplager.	**Oppfylt**. Konstant sårdannelse representerer hovedmanifestasjonen ved EB, og er årsaken til en rekke følgeplager og komplikasjoner, som infeksjoner, smerter, kløe, arrdannelse, sammenvoksninger og økt risiko for hudkreft.
b) Følgeplagen er en spesifikk og ikke en vanlig forekommende tilstand eller følgeplage	**Oppfylt**. Sår ved EB skiller seg fra vanlige sår ved at de skyldes en genetisk defekt i hudens strukturproteiner og derfor oppstår spontant og gjentatte ganger, tilheles langsomt og kan dekke store deler av kroppen.
c) Indikasjon for legemiddelet er knyttet til følgetilstander ved en bestemt hovedtilstand	**Oppfylt**. Bjørkeneverekstrakt er indisert til behandling av sår av partiell tykkelse forbundet med DEB og JEB.
d)Virkemekanismen mot følgeplagen er spesifikk for pasienter med hovedtilstanden	**Ikke oppfylt**. Virkningsmekanismen er uspesifikk.

Oppsummert vurderer DMP at kriteriene a), b) og c) er oppfylt i denne metodevurderingen, men ikke kriterium d). Unntakskriteriene er derfor i stor grad oppfylt. Av den grunn mener DMP at det er rimelig å presentere alvorlighetsgraden av hovedtilstanden inkludert følgeplagene. I denne metodevurderingen foreligger det heller ikke data som gjør det mulig å beregne alvorlighetsgraden av EB-sår i hud isolert. Hudsår er en så integrert del av sykdomsbildet at det vil være vanskelig å se på prognosetapet for dette alene. Alvorlighetsgraden av EB-sår med følgeplager antas å være høy, men noe lavere enn for hovedtilstanden, det vil si lavere enn APT 46 – 56. Hovedtilstanden innebærer i tillegg til hudsår også slimhinnesår, som blant annet kan gi ernæringsproblemer, øyeplager og urogenitale plager. Dette er følgeplager som bidrar til det totale prognosetapet ved JEB og DEB, men som bjørkeneverekstrakt ikke er rettet mot.

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

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

1. **Særskilt liten pasientgruppe:**
    a. Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
    b. 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 legemiddel:** Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

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

DEB og JEB er svært sjeldne sykdommer. DDEB og RDEB har en verdensprevalens på henholdsvis 1,5 og 1,4 per million (27), og JEB på omtrent 1 per million (28). De medisinske fagekspertene forteller at det fødes 1 barn med RDEB omtrent hvert 2-4 år, og at det er totalt 15-16 personer med RDEB i Norge. Hvor mange som har DDEB er ikke kjent. Videre fødes det 1 barn med JEB hvert 5-10 år, og det er <10 pasienter totalt i med JEB Norge. Per nå har bjørkeneverekstrakt kun markedsføringstillatelse til behandling av sår av partiell tykkelse forbundet med DEB og JEB. Virkningsmekanismen er imidlertid ikke spesifikk for EB-sår. I perioden 2016 – 2022 hadde bjørkeneverekstrakt (handelsnavn Episalvan) markedsføringstillatelse til behandling av sår av partiell tykkelse hos voksne (16).Type sår som var studert, var sår på donorsted for hudgraft og brannsår. Bjørkeneverekstrakt er også undersøkt til behandling av stråledermatitt hos pasienter med brystkreft i en klinisk studie som nylig er avsluttet (NCT05190770). DMP vurderer at per nå er kriterie 1 om særskilt liten pasientgruppe sannsynligvis oppfylt, men at dette kan endre seg i framtiden.

Beregninger av alvorlighet er gjort i innsendt modell fra Chiesi, med forutsetningene i DMP sin analyse. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på 46 QALYs. Ved bruk av laveste alder i godkjent indikasjon (6 måneder), som kan representere den framtidige populasjonen dersom bjørkeneverekstrakt blir innført, tilsier dette et absolutt prognosetap på 56 QALYs. Dette er alvorlighetsgraden av hovedtilstanden (JEB og DEB) inkludert følgeplagene, mens bjørkeneverekstrakt er til behandling av følgeplagen hudsår forbundet med DEB og JEB. Alvorlighetsgraden av EB-sår isolert kan ikke beregnes basert på tilgjengelige data, men antas å være høy, om enn noe lavere enn for hovedtilstanden. DMP vurderer at kriterie 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis er oppfylt.

Det er stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av bjørkeneverekstrakt. DMP vurderer at kriterie 3 om stor forventet nytte (over 2 vunnet gode leveår/QALYs) av legemiddelet sannsynligvis ikke er oppfylt.

4.4 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for bjørkeneverekstrakt i kombinasjon med standard støttebehandling sammenlignet med standard støttebehandling alene, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

12 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når pårørendenytte er inkludert
14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) når pårørendenytte er ekskludert

DMP vurderer at bjørkeneverekstrakt ikke medfører endring i overlevelse og IKER per vunnet leveår er derfor ikke beregnet.

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse.

Parametere som har stor innvirkning på IKER er følgende:

- Alder ved behandlingsstart med bjørkeneverekstrakt.
- Effekten av bjørkeneverekstrakt, det vil si i hvilken grad bjørkeneverekstrakt kan redusere BSAP, og hvordan dette igjen kan forbedre livskvaliteten til pasienter og omsorgspersoner.
- Kostnader for forbruksmateriell (bandasjer, utstyr til sårskift, kremer, oljer og salver), og i hvilken grad bjørkeneverekstrakt kan redusere disse kostnadene.
- Kostnaden for bjørkeneverekstrakt, herunder hvor mange tuber bjørkeneverekstrakt pasientene vil bruke per måned.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Filsuvez ved DEB og JEB i Norge

DEB og JEB er svært sjeldne sykdommer. De medisinske fagekspertene forteller at det fødes 1 barn med RDEB omtrent hvert 2-4 år, og at det er totalt 15-16 pasienter med RDEB i Norge. Hvor mange som har DDEB er ikke kjent. Videre fødes det 1 barn med JEB hvert 5-10 år, og det er <10 pasienter totalt i med JEB Norge.

Basert på dette, har DMP lagt til grunn at det er 20 pasienter som er aktuelle for behandling med Filsuvez i Norge. DMP antar at alle pasienter som er aktuelle for Filsuvez vil forsøke behandlingen. Dette fordi det ikke eksisterer noen andre legemiddelbehandlinger for sykdommen, at behandlingsbehovet er svært stort og at både medisinske fageksperter og DEBRA Norge (Vedlegg 1) er tydelige på at pasientene vil være motiverte for å prøve behandling med Filsuvez.

Chiesi har også lagt til grunn at 20 pasienter er aktuelle for behandling med Filsuvez. Chiesi antar imidlertid at kun 10 pasienter behandles, hvorav 6 mottar kun standard støttebehandling og 4 mottar Filsuvez i kombinasjon med standard støttebehandling.

Tabell 22. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Filsuvez, dersom Filsuvez blir innført	20	0	1	0	1
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med kun standard støttebehandling, dersom Filsuvez blir innført	0	0	0	0	0
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med kun standard støttebehandling, dersom Filsuvez IKKE blir innført	20	0	1	0	1

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte. Filsuvez er det eneste legemiddelet i analysen. Andre legemiddelkostnader forbundet med dagens standard støttebehandling er inkludert i totalkostnaden for sykdomshåndtering (se kapittel 3.7.2).

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Tabell 23. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter for Filsuvez per pasient, per år etter behandlingsoppstart. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Filsuvez	1 295 834	860 172	579 693	542 754	509 991

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

1. Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
2. Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
3. Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I punkt 1 inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Filsuvez. I punkt 2 beregnes budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene. I punkt 3 beregnes budsjettkonsekvenser for hele helse- og omsorgstjenesten samlet. Ettersom mulige besparelser ved bruk av Filsuvez i hovedsak vil finne sted utenfor spesialisthelsetjenesten, velger DMP å beregne budsjettkonsekvensene i punkt 3, i tillegg til legemiddelkostnaden. Punkt 2 sløyfes da besparelse i spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i kapittel 5.1, og legemiddelkostnad per pasient som vist i kapittel 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 24.

Tabell 24. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Filsuvez til behandling av EB (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Filsuvez blir innført	25 916 686	17 203 448	12 889 696	11 715 251	12 075 342
Filsuvez blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	25 916 686	17 203 448	12 889 696	11 715 251	12 075 342

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent NOK 26 millioner i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. År 1 er året med høyest budsjettkonsekvens, ettersom det er en prevalent populasjon som har et stort behov for behandling. Beregningene tar hensyn til seponering, og ettersom det er flere pasienter som avslutter Filsuvez-behandlingen enn det kommer nye pasienter til (fødes én ny pasient om lag hver annet år), blir budsjettkonsekvensene lavere etter år 1. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen og hvor lenge de står på behandling.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten, utenom legemiddelkostnader

Mulige besparelser ved bruk av Filsuvez vil i hovedsak være i folketrygdens utgifter til forbruksmateriell, og dermed finne sted utenfor spesialisthelsetjenesten. Det er viktig å bemerke seg at tabellen og beregningene nedenfor kun tar hensyn til besparelser i forbruksmateriell og ekskluderer legemiddelkostnader/utgifter for Filsuvez i spesialisthelsetjenesten.

Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på helse- og omsorgssektoren samlet (ekskl. legemiddelkostnader) av Filsuvez til behandling av EB (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Filsuvez blir innført	25 469 214	-23 015 444	-21 488 859	-19 934 930	-20 079 662
Filsuvez blir ikke innført	28 525 519	20 549 503	19 186 482	17 799 044	17 928 269
Budsjettvirkning av anbefaling	-3 056 306	-2 618 756	-1 808 057	-1 814 458	-1 837 167

De totale budsjettvirkningene, ekskludert legemiddelkostnader, er estimert til en besparelse på omtrent NOK 3 millioner i det første budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. År 1 representerer det året med høyest budsjettkonsekvens, ettersom potensielle besparelser er størst når flest pasienter blir behandlet med Filsuvez. Etter hvert som pasienter seponerer behandling med Filsuvez vil behovet for forbruksmateriell/bandasje gå tilbake til før behandlingen ble initiert. Budsjettberegningene for helse- og omsorgssektoren er svært usikre og forenklede.

Referanser

1. Oslo universitetssykehus HF: Epidermolysis bullosa (EB) - alvorlig form [Available from: https://www.oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/epidermolysis-bullosa-eb-alvorlig-form/.
2. DEBRA Norge: Epidermolysis bullosa [Available from: https://www.debra.no/epidermolysis-bullosa.
3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. British Journal of Dermatology. 2020;183(4):614-27.
4. Socialstyrelsen: Epidermolysis bullosa [Available from: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/epidermolysis-bullosa/.
5. Petrof G, Papanikolaou M, Martinez AE, Mellerio JE, McGrath JA, Bardhan A, et al. The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. British Journal of Dermatology. 2022;186(5):843-8.
6. NHI.no: Epidermolysis bullosa (EB) [Available from: https://nhi.no/sykdommer/sjeldne-tilstander/e/epidermolysis-bullosa.
7. DEBRA International: EB Clinical Practice Guidelines [Available from: https://www.debra.org.uk/get-support/eb-support-and-resources/managing-medical-care/clinical-practice-guidelines/.
8. Denyer J, Pillay E, Clapham J. International Consensus Best Practice Guidelines for Skin and Wound Care in Epidermolysis Bullosa: Wounds Int; 2017. 2017.
9. Preparatomtale Vyjuvek [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_no.pdf.
10. Filsuvez: EPAR - Public Assessment Report [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. Murrell DF, Bodemer C, Bruckner AL, Cunningham T, Davis C, Fernández MF, et al. Long-term safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch bark extract) in epidermolysis bullosa: 24-month results from the phase III EASE study. British Journal of Dermatology. 2025;192(6):1007-17.
12. Kern JS, Sprecher E, Fernandez MF, Schauer F, Bodemer C, Cunningham T, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. British Journal of Dermatology. 2022;188(1):12-21.
13. Kern JS, Schwieger-Briel A, Löwe S, Sumeray M, Davis C, Martinez AE. Oleogel-S10 Phase 3 study "EASE" for epidermolysis bullosa: study design and rationale. Trials. 2019;20(1):350.
14. Torres Pradilla M, Álvarez E, Novoa M, Lozano I, Trujillo M. Oleogel-S10 in dystrophic epidermolysis bullosa: a case series evaluating the impact on wound burden over two years. Advances in therapy. 2024;41(2):867-77.
15. A long-term non-interventional study to assess the incidence of skin malignancies in patients with dystrophic and junctional epidermolysis bullosa receiving treatment with Filsuvez (FOSTER): EMA; [Available from: https://catalogues.ema.europa.eu/node/4145/administrative-details.
16. European Medicines Agency: Epilsalvan (birch bark extract) - Withdrawn [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/episalvan.
17. Preparatomtale Filsuvez [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_no.pdf.
18. Medicinrådets vurdering af birkebarkekstrakt til epidermolysis bullosa [Available from: https://filer.medicinraadet.dk/media/qyghmonb/medicinradets-vurdering-af-birkebarkekstrakt-til-epidermolysis-bullosa-vers-1-0-x.pdf.
19. TLV: Underlag för beslut om subvention. Filsuvez (björkbarkextrakt). Utvärderad indikation: Behandling av delhudssår vid dystrofisk och junktional epidermolysis bullosa (EB) hos patienter från 6 månaders ålder. [Available from: https://www.tlv.se/download/18.3a86c51f19618d6b7b4adac4/1745846858618/bes250424_filsuvez_3637-2024_underlag.pdf.
20. Soro L, Bartus C, Purcell S. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a review of disease pathogenesis and update on future therapies. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2015;8(5):41.
21. Pedrero RM, Castanedo LQ, Conde IP, González MJ, Toledano ME, de Lucas Laguna R. Epidermólisis bullosa en España: Estudio observacional de una cohorte de pacientes atendidos en un centro de referencia nacional. ACTAS Dermo-Sifiliográficas. 2021;112(9):781-93.

22. Faria R, Hernández Alava M, Manca A, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 17:
The use of observational data to inform estimates of treatment effectiveness for Technology Appraisal: Methods for comparative individual patient data 2015 [Available from: http://www.nicedsu.org.uk/.
23. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.
24. Angelis A, Mellerio J, Kanavos P. Understanding the socioeconomic costs of dystrophic epidermolysis bullosa in Europe: a costing and health-related quality of life study. Orphanet journal of rare diseases. 2022;17(1):346.
25. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with epidermolysis bullosa in Europe. The European Journal of Health Economics. 2016;17(Suppl 1):31-42.
26. Morgan G, Back E, Rosa D, Irwin J, Ferguson S, Carr E. PCR240 A Cross-Sectional Study of Disease Severity and Health Related Quality of Life in Epidermolysis Bullosa. Value in Health. 2022;25(12):S436.
27. Lucky AW, Pope E, Crawford S. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 1993 1993.
28. Orphanet: Juntional epidermolysis bullosa [Available from: https://www.orpha.net/en/disease/detail/305#:~:text=Junctional%20epidermolysis%20bullosa%20(JEB)%20is,1/110%2C000%2D455%2C000%20worldwide.
29. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med standard støttebehandling. 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. Kilder for alder er gjennomsnittsalderen i den kliniske studien (EASE) på 16,7 år. Men bjørkeneverekstrakt har godkjent indikasjon fra 6 måneders alder og fordi DEB og JEB vanligvis diagnostiseres ved fødsel eller kort tid etterpå, har DMP derfor gjort en scenarioanalyse med startalder 6 måneder. Dette ettersom barn som diagnostiseres fra nå av og framover antas å starte behandling med bjørkeneverekstrakt fra tidlig alder dersom bjørkeneverekstrakt innføres.
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALYsA. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[7]. 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] . **Feil! Fant ikke referansekilden.**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 = $QALYs_A – P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[9] for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al [10]. 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* (29), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[11] (0,811) og 71-

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

80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[12] av rådata fra Stavem et al[13]. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[14]. 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).

[12] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[13] Stavem- personlig kommunikasjon
[14] 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	70,98	0,926	**36**	38,85	0,870	**72**	11,68	0,808
1	70,19	0,926	**37**	38,01	0,870	**73**	11,05	0,808
2	69,29	0,926	**38**	37,16	0,870	**74**	10,44	0,808
3	68,37	0,926	**39**	36,32	0,870	**75**	9,83	0,808
4	67,45	0,926	**40**	35,48	0,870	**76**	9,24	0,808
5	66,54	0,926	**41**	34,65	0,846	**77**	8,66	0,808
6	65,62	0,926	**42**	33,84	0,846	**78**	8,09	0,808
7	64,70	0,926	**43**	33,03	0,846	**79**	7,53	0,808
8	63,78	0,926	**44**	32,22	0,846	**80**	6,99	0,808
9	62,86	0,926	**45**	31,40	0,846	**81**	6,48	0,730
10	61,94	0,926	**46**	30,60	0,846	**82**	6,05	0,730
11	61,01	0,926	**47**	29,79	0,846	**83**	5,62	0,730
12	60,09	0,926	**48**	28,98	0,846	**84**	5,21	0,730
13	59,17	0,926	**49**	28,18	0,846	**85**	4,83	0,730
14	58,25	0,926	**50**	27,37	0,846	**86**	4,45	0,730
15	57,33	0,926	**51**	26,59	0,811	**87**	4,11	0,730
16	56,41	0,926	**52**	25,82	0,811	**88**	3,78	0,730
17	55,50	0,926	**53**	25,07	0,811	**89**	3,47	0,730
18	54,59	0,926	**54**	24,32	0,811	**90**	3,19	0,730
19	53,70	0,906	**55**	23,57	0,811	**91**	2,93	0,730
20	52,81	0,906	**56**	22,82	0,811	**92**	2,68	0,730
21	51,92	0,906	**57**	22,08	0,811	**93**	2,47	0,730
22	51,04	0,906	**58**	21,34	0,811	**94**	2,29	0,730
23	50,15	0,906	**59**	20,60	0,811	**95**	2,10	0,730
24	49,27	0,906	**60**	19,88	0,811	**96**	1,94	0,730
25	48,38	0,906	**61**	19,15	0,811	**97**	1,83	0,730
26	47,50	0,906	**62**	18,43	0,811	**98**	1,71	0,730
27	46,61	0,906	**63**	17,72	0,811	**99**	1,55	0,730
28	45,72	0,906	**64**	17,02	0,811	**100**	1,41	0,730
29	44,83	0,906	**65**	16,32	0,811	**101**	1,30	0,730
30	43,95	0,906	**66**	15,64	0,811	**102**	1,29	0,730
31	43,08	0,870	**67**	14,96	0,811	**103**	1,19	0,730
32	42,24	0,870	**68**	14,29	0,811	**104**	1,09	0,730
33	41,39	0,870	**69**	13,62	0,811	**105**	0,87	0,730
34	40,54	0,870	**70**	12,97	0,811	**106**	0,37	0,730
35	39,70	0,870	**71**	12,31	0,808			

Vedlegg 1: Brukerinnspill

Om foreningen
Navn på foreningen: **DEBRA Norge**
Har foreningen fått økonomisk støtte de siste to årene? Hvis ja, fra hvem? Medlemskontigent fra medlemmer, driftsmidler fra Bufdir og fra samarbeidspartnere (Mölnlycke Health Care AS, NorEngros AS, PartnerMed AS, ConvaTec Norway A/S, Global Health Technology AS, Smith & Nephew og Ubri Medical AS)

1. Hvilket legemiddel eller utstyr gjelder innspillet, og hvilken sykdom eller tilstand gjelder det?

Innspillet gjelder Filsuvez gel av Chiesi Pharma AB for pasienter med dystrofisk eller junksjonal Epidermolysis Bullosa (EB).

2. Hvilke kilder bygger innspillet på?

Vi har for det meste basert oss på det vi har hørt på internasjonale konferanser (EB Clinet 2024, DEBRA care conference 2024 og EB congress 2024), og på artikler lagt ved under. Vi har også vært i kontakt med representantene til Chiesi Pharma. Utover det har vi gjennom sosiale medier hørt på erfaringene til medlemmer av andre DEBRA-divisjoner, som allerede har implementert Filsuvez.

Artikler brukt som kilde:

- Bruckner AL, Murrell D, Lee LW, Sprecher E, Kiritsi D, Maher L, Löwe S, Donovan M, Kern JS; EASE investigators. Reduction in Dressing Change Burden in Patients With Epidermolysis Bullosa-Impact of Oleogel-S10. J Dermatol. 2025 Sep;52(9):1447-1451. doi: 10.1111/1346-8138.17884. Epub 2025 Aug 1. PMID: 40908727; PMCID: PMC12411827.
- Kern JS, Sprecher E, Fernandez MF, Schauer F, Bodemer C, Cunningham T, Löwe S, Davis C, Sumeray M, Bruckner AL, Murrell DF; EASE investigators. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. Br J Dermatol. 2023 Jan 23;188(1):12-21. doi: 10.1093/bjd/ljac001. PMID: 36689495.
- Murrell DF, Bodemer C, Bruckner AL, Cunningham T, Davis C, Fernández MF, Kiritsi D, Maher L, Sprecher E, Torres-Pradilla M, Kern JS. Long-term safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch bark extract) in epidermolysis bullosa: 24-month results from the phase III EASE study. Br J Dermatol. 2025 May 19;192(6):1007-1017. doi: 10.1093/bjd/ljaf022. PMID: 39821055.,

3. Hvordan påvirker sykdommen eller tilstanden hverdagen til pasientene/brukerne?

Sykdommen påvirker alle aspekter av hverdagen til pasientene, fysisk, psykisk og sosialt. Enn så lenge eksisterer det ingen kurative behandlinger. Derfor består hverdagen av symptomlindrende behandlinger, som for det meste består av smertestillende behandling, sårbehandling, behandling av infeksjoner og betennelsestilstander, fysioterapi samt flere prosedyrer (hudtransplantasjon, håndkirurgi, kirurgisk lukking av sår, utblokking av spiserør, kirurgisk fjerning av arrvev etc).

Det er ganske vanlig å utvikle komplikasjoner i form av:

- Synsplager grunnet gjentatte sår på cornea
- Ernæringsproblemer knyttet til innsnevring (stricture) av spiserøret.
- Mobilitetsutfordringer både fordi man ikke “tåler sin egen kroppsvekt”, men også knyttet til arrvev som oppstår etter gjentatte sår på samme sted. Spesielt hender er utsatt, hvor man utvikler såkalte “mitten-hands”, hvor fingrene fusjonerer sammen i ulike grader, under arrvev. Arrvev Nedre ekstremiteter er også utsatt, og her fører det blant annet til problemer med balanse.

Sårene oppstår både utvendig og innvendig. Majoriteten har komplikasjoner som følge av primærdiagnosen blant annet anemier og ulike ernæringsutfordringer, som igjen påvirker sårtilheling.

De fleste med både dystrofisk og junksjonal subtype går konstant rundt med flere åpne sår (En pasient kan ha 10-20+ åpne sår og bruke 3 timer + på bandasjering og stell hver dag). Kombinert med ernæringsutfordringene og generelt nedsatt allmenntilstand, er dette en pasientgruppe som raskt kan utvikle infeksjoner, i noen tilfeller livstruende infeksjoner som sepsis. Infeksjoner gir en lengre sårheling og ytterligere funksjonsbegrensninger, avhengig av lokasjonen på sårene.
Medisinsk ser vi hyppige infeksjoner og antibiotikakurer, anemi og ernæringssvikt (noen trenger gastrostomi), kontrakturer med nedsatt funksjon, munn- og tannproblemer, øyeplager og smertefulle intraorale/øsofageale sår. Sårtilhelingen er langvarig; mange utvikler kroniske sår og arr, og særlig ved RDEB øker risikoen for aggressiv plateepitelkreft, som forkorter levealder.

Mange utvikler denne aggressive og dødelige formen for hudkreft allerede i ung alder. For mange betyr sykdommen et liv i konstant smerte og betydelig redusert livskvalitet og fremtidsutsikter. Fatigue, utmattelse og dårlig søvnkvalitet grunnet smerte og kløe er for mange vanlig.

Barn og unge har hyppig fravær fra barnehage/skole, og voksne opplever redusert arbeidsdeltakelse. Lukt, lekkasje og synlige bandasjer bidrar til sosial isolasjon og psykisk belastning (angst/depresjon). Pårørende har en betydelig, vedvarende omsorgsrolle.

4. Hvordan påvirker sykdommen eller tilstanden hverdagen til pårørende?

EB preger hele familien hver dag. Hud som stadig skades gjør at sårstell og bandasjeskift ofte tar 3+ timer daglig (og ved infeksjoner enda mer). Pårørende må håndtere smertefulle skift, smertelindring, hygiene, sårvasking, klipping av bandasjer og kontinuerlig lager/logistikk. Netter avbrytes av smerter og kløe eller lekkasjer; søvnunderskudd er vanlig. Byrden av å daglig "påføre" eget barn/familiemedlem store smerter (ved sårbehandling), er vanskelig for mange å bære.

I tillegg kommer vaktberedskap for tegn på infeksjon, kontakter med fastlege/spesialist/HELFO/kommunale tjenester og koordinering med barnehage/skole/arbeid. Mange foreldre står i en reell deltids- eller heltids omsorgsrolle, med redusert yrkesdeltakelse og inntekt. For parforholdet og søsken betyr dette mindre tid, hyppige avlysninger, mindre sosial deltakelse og ekstra ansvar hjemme. Psykisk belastning (angst for sår/infeksjon, bekymring for smerte og framtid, utmattelse/burnout) er hyppig, også hos søsken.
For voksne med EB overtas mye av dette av partner/foreldre: sårstell, transport, tilrettelegging av kost/ernæring, hjelp til mobilitet og praktiske gjøremål. Pårørende beskriver isolasjon, planleggingspress og økonomisk belastning (reiseutgifter, egenandeler, tapt arbeidsinntekt).

Kort sagt: EB gjør familien til et «mini-behandlingsteam» i hjemmet. Tiltak som kan forkorte sårtilheling, redusere smerte og antall skift vil direkte lette pårørendes omsorgsbyrde, gi bedre søvn, mer skole-/arbeidsdeltakelse og økt livskvalitet for hele familien.

5. Hvilke plager er det viktigst å redusere eller håndtere?

Det viktigste er å senke den overordnede påkjenningen på kroppen til vår pasientgruppe, ved å redusere mengden åpne sår. Når færre sår holder seg åpne over tid, faller flere av de mest belastende plagene samtidig:

- Smerte: både hvilesmerter og prosedyresmerter ved bandasjeskift. Mindre sår = mindre nerveirritasjon og færre smertefulle skift.
- Infeksjon og betennelse: åpne sår gir hyppige infeksjoner, feber og antibiotikakurer. Raskere tilheling reduserer dette og beskytter hud og allmenntilstand.
- Sekresjon, lukt og hudirritasjon: mindre væsking gir færre hudmacerasjoner, lettere stell og bedre komfort/selvfølelse.
- Tidsbruk til stell: kortere og sjeldnere skift frigjør tid til skole, arbeid og normal familieliv.
- Søvn: mindre smerte, kløe og lekkasje om natten gir bedre søvn for både pasient og pårørende.

- Funksjon og mobilitet: færre sår på hender/føtter gjør påkledning, forflytning og aktivitet enklere.
- Psykisk belastning og sosial deltakelse: mindre smerte, lukt og bandasjebehov reduserer skam/isolasjon og øker deltakelse i barnehage/skole/arbeid og fritid.

6. Er det grupper som har ekstra utfordringer med sykdommen eller tilstanden?

Den kausative årsaken til sykdommen skyldes en genetisk mutasjon. Avhengig av sykdomsprogresjonen i det individuelle mennesket, vil de ha ulike utfordringer, selv med den samme diagnosen. Utfordringene starter allerede ved fødsel, og vedvarer livet ut. Sykdommen er progredierende, så det er viktig å komme i gang med god behandling i tidlig alder.

Barn, ungdom og voksne med alvorlige former for EB (særlig RDEB og JEB) har størst behov for behandling som kan bidra til raskere sårtilheling, redusert infeksjonsbyrde og mindre smerte. Disse gruppene vil ha særlig nytte av Filsuvez, både medisinsk og sosialt, fordi selv små forbedringer kan gi store utslag i livskvalitet.

7. Hvordan håndterer pasientene sykdommen med dagens behandling?

Det finnes ingen kurativ behandling.

Pasientene får kun konservativt sårstell, en svært ressurskrevende prosess. De mest alvorlige tilfellene krever flere timer med sårstell daglig, noe som er svært belastende for både pasient og familie.

8. Hvilke bivirkninger har dagens behandling, ifølge pasientene?

Ikke relevant

9. Hvilke ulemper har dagens behandling?

Ikke relevant

10. Hva forventer dere av den nye behandlingen?

Vi forventer at den bidrar til å senke tiden det tar for sårheling, og at den forhåpentligvis også bidrar til lengre lukkede sår der gelen har blitt påført. Med færre sår har pasientgruppen mindre smerter og færre langvarige sårskift. Noe som igjen kan bidra til å redusere risikoen for hudkreft for pasientene. Noe som kommer til å påvirke dem positivt både fysisk og psykisk. Økt deltakelse i barnehage/skole/arbeid og sosialt liv.

En overordnet forbedring i hverdagen, i forhold til det de har nå.

For pårørende betyr dette mindre omsorgsbyrde, færre akutte situasjoner, bedre søvn og økt mulighet for stabil jobb og normal familietid.

11. Har foreningen kontakt med brukere som har erfaring med den nye behandlingen, f.eks. fra studier?

Ja, vi har hatt kontakt med andre EB-pasienter som har erfaring med Filsuvez.

12. Hvilken nytte har den nye behandlingen sammenlignet med dagens behandling?

Det finnes per dags dato ingen kurativ behandling, kun symptomlindrende behandling (se punkt ***"Hvordan påvirker sykdommen eller tilstanden hverdagen til pasientene/brukerne?"***

Den nye behandlingen tilfører derimot en aktiv, legemiddelbasert komponent som kan fremskynde lukking av sår av partiell tykkelse.

Sammenlignet med dagens praksis forventer vi derfor tydelig mer nytte på tre nivåer:

- **Sykdom/byrde:** Raskere sårtilheling gir mindre vedvarende vevsskade, lavere infeksjonsrisiko og mindre inflammasjon, med påfølgende mindre smerte og kløe.
- **Funksjon i hverdagen:** Når flere sår lukker seg raskere, reduseres antall og varighet på bandasjeskift, nattlige lekkasjer og søvnbrudd. Det gir bedre mobilitet, påkledning og deltakelse i barnehage/skole/arbeid.
- **Behov for annen behandling/ressurser:** Mindre åpne sår betyr færre akutte kontakter, lavere antibiotikabruk, mindre behov for sterke smertestillende ved skift og mindre forbruk av avansert bandasjemateriell. Det avlaster pårørende og frigjør helseressurser.

13. Hvilke bivirkninger har den nye behandlingen, ifølge pasientene?

Som pasientorganisasjon har vi ikke et eget systematisk bivirkningsregister og kan derfor ikke rapportere egne tall. Vår vurdering bygger på klinikernes erfaring og offentlig tilgjengelig dokumentasjon: Bivirkninger ser i hovedsak ut til å være lokale og forbigående, typisk svie/smerte ved påføring, kløe, rødme og lokale hudreaksjoner.

14. Hvilke praktiske fordeler har den nye behandlingen?

- Kan brukes hjemme og integreres i dagens bandasjerutiner → ingen ekstra reiser/klinikkbesøk
- Raskere sårtilheling gir færre og kortere bandasjeskift, mindre smerte ved skift og betydelig spart tid for pasient og pårørende.
- Lavere infeksjonsrisiko → færre legebesøk/akutte kontakter og mindre antibiotikabruk.
- Bedre søvn og funksjon gir økt deltakelse i barnehage/skole/arbeid.
- Potensielt lavere totalkostnader (materialer, smertestillende, transport, fravær) og frigjorte helseressurser.

15. Hvilke praktiske ulemper har den nye behandlingen?

Kostnad per tube er høy, men kan kontrolleres gjennom at lege forskriver begrenset mengde per måned og kun til utvalgte sårtyper.

16. Er det noen pasientgrupper som spesielt vil ha nytte av den nye behandlingen?

Nei, både pasienter med junksjonal og dystrofisk type vil ha nytte av behandlingen.

17. Har dere annen informasjon om sykdommen eller behandlingen som DMP bør vite om?

<u>Eventuell kostnadskontroll:</u>
DEBRA Norge støtter en styrt, kontrollert innføring av Filsuvez i Norge.
Vi forstår at DMP vurderer den estimerte kostnaden på om lag 900 000 kroner per pasient per år som høy i forhold til dokumentert effekt.

For å redusere usikkerhet og sikre målrettet bruk foreslår vi at:

- Behandling initieres av spesialistlege (Rikshospitalet).
- Legen forskriver et begrenset antall tuber per måned, basert på sårstørrelse, klinisk respons og og alvorlighetsgrad (f.eks. maks 7–12 tuber/mnd).
- Pasienten følges opp etter X antall uker. Behandler vil se etter målbar effekt (f.eks. reduksjon i sårstørrelse), og avgjøre om behandling fortsetter eller seponeres.

Dette vil sikre kostnadskontroll, forhindre feilbruk, og samtidig gi norske helsemyndigheter reelle data på effekt i praksis.

<u>Annet:</u>
Vi er kjent med at effekten av Filsuvez vil kunne variere mellom pasienter. Som tidligere nevnt, rammer EB individuelt innenfor samme diagnose og vi kan anta at enkelte pasienter vil kunne oppleve betydelig bedring i sårtilheling, smertereduksjon og livskvalitet, mens andre vil ha mer begrenset

respons. Vi understreker likevel at for de pasientene som vil ha god effekt av behandlingen, er det av stor betydning at den tilgjengeliggjøres.

Situasjonen for EB pasienter i Norge understreker behovet for økt prioritering av forskning, innovasjon og tilrettelegging av helsetjenester for denne pasientgruppen, slik at livskvaliteten kan bedres og kostnadene på sikt reduseres.

Vi oppfordrer derfor til snarlig innføring, slik at norske EB-pasienter ikke henger etter andre europeiske og vestlige land, og for å hindre unødvendig lidelse og potensielt dødelige komplikasjoner.

For mange familier er det dypt frustrerende å vite at en behandling som kan lindre smerte og bedre livskvalitet finnes, men likevel ikke er tilgjengelig i Norge. Det oppleves som uholdbart at alvorlig syke pasienter må vente, når håpet allerede finnes.

18. Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer vært med på å lage innspillet?

Nei

Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer om dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av bjørkeneverekstrakt i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent

Chiesi har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Chiesi har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.