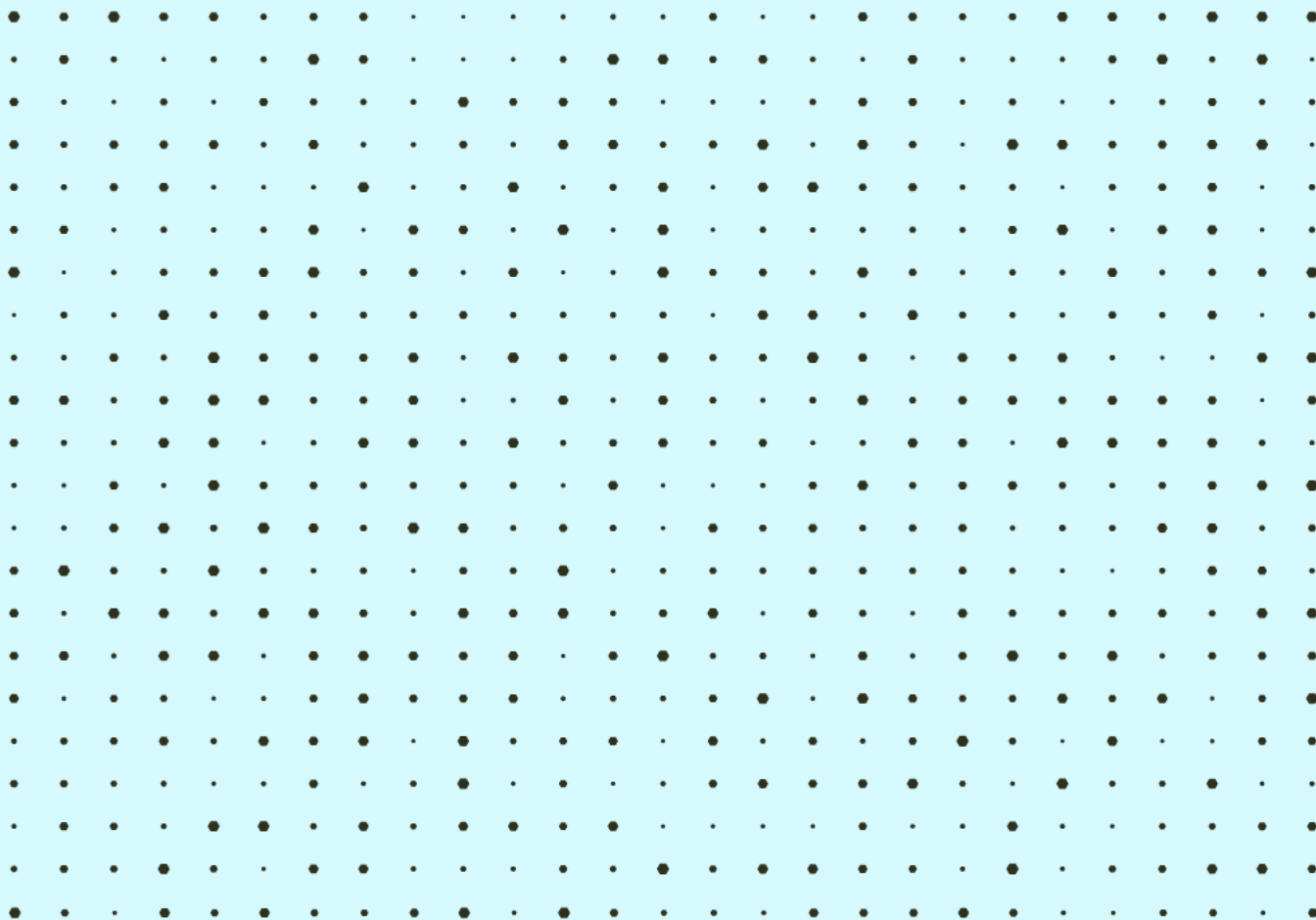


Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon

Interferon gamma-1b til behandling av Friedreichs ataksi

ID2021_125

30.09.2024



Utgitt av Direktoratet for medisinske produkter
Område helseøkonomi og analyse

Tittel Interferon gamma-1b til behandling av Friedreichs ataksi: en metodevurdering uten innsendt dokumentasjon.

English title Interferon gamma-1b for treatment of Friedreich's ataxia: a health technology assessment without submitted documentation.

Ansvarlig Martin Lerner, enhetsleder

Forfattere Ingrid Kristine Ohm, prosjektleder, ansvarlig effekt og sikkerhet
Anna Lien Espeland, ansvarlig helseøkonomi
Gunn Eva Næss, ansvarlig bibliotekar

Publikasjonstype Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon

Antall sider 26 (31 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Friedreich Ataxia, Gamma Interferon,

Sitering Ohm IK, Espeland AL, Næss GE. Interferon gamma-1b til behandling av Friedreichs ataksi: en metodevurdering uten innsendt dokumentasjon. [Interferon gamma-1b for treatment of Friedreich's ataxia: a health technology assessment without submitted documentation.] –2024. Oslo: Direktoratet for medisinske produkter, 2024.

Innholdsfortegnelse

Hovedbudskap	5
Key messages	6
Forord	7
Ordliste og forkortelser	8
1. Innledning	9
1.1 Friedreichs ataksi	9
1.1.1 Etiologi.....	9
1.1.2 Symptomer og prognose.....	9
1.1.3 Epidemiologi.....	9
1.1.4 Behandling	10
1.2 Interferon gamma-1b.....	10
1.3 Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?	10
1.4 Mål og problemstilling.....	10
2. Effekt og sikkerhet	11
2.1 Metode.....	11
2.1.1 Inklusjonskriterier	11
2.1.2 Litteratursøk	11
2.1.3 Gjennomgang av litteratursøk.....	12
2.1.4 Dataekstraksjon og analyse	12
2.1.5 Risiko for systematiske skjevheter (Risk of Bias)	12
2.2 Resultater	13
2.2.1 Litteratursøk og utvalgelse av studier	13
2.2.2 Risiko for systematiske skjevheter (risk of bias)	13
2.2.3 Effekt av IFN γ -1b.....	14
2.2.4 Sikkerhet ved IFN γ -1b	16
3. Helseøkonomisk vurdering	17
3.1 Metode.....	17
3.1.1 Innledning.....	17
3.1.2 Analysetype.....	17
3.1.3 Kostnader	17
3.1.4 Alvorlighet.....	18
3.1.5 Budsjettvirkninger.....	18
3.2 Resultater	20
3.2.1 Årlige legemiddelkostnader per pasient.....	20
3.2.2 Budsjettvirkninger	20
4. Diskusjon	21
4.1 Diskusjon effekt og sikkerhet.....	21
4.1.1 Hovedfunn	21
4.1.2 Begrensninger i datagrunnlaget	21
4.1.3 Begrensninger i metodevurderingsproduktet	21

4.1.4 Begrensninger i inkludert studie.....	22
4.1.5 Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier	22
4.2 Diskusjon helseøkonomi	22
4.2.1 Overensstemmelse med andre helseøkonomiske vurderinger	23
4.3 Resultatenes betydning for praksis	23
4.4 Kunnskapshull	24
5. Konklusjon.....	25
6. Referanser	26
Vedlegg 1: Søkestrategi	28
Vedlegg 2: Ekskluderte publikasjoner	30
Vedlegg 3: Inkluderte studier.....	31
Vedlegg 4: Logg.....	32

Hovedbudskap

Friedreichs ataksi er en sjelden genetisk multisystemsykdom som blant annet påvirker nervesystemet, hjertet, og det endokrine systemet. Sykdommen er progressiv og ikke-kurativ med dårlig prognose, og behandling har stort sett vært rettet mot å redusere og lindre symptomer, og forbedre livskvalitet. I Norge er det estimert å være 25–30 personer med Friedreichs ataksi. Interferon gamma-1b (IFN γ -1b) blitt brukt utenfor godkjent indikasjonsområde (off-label) som sykdomsmodifiserende behandling hos noen få av disse pasientene. Etter at ansvaret for finansiering ble overført til helseforetakene, har enkelte pasienter måttet slutte med behandling og det virker å være ulik forskrivningspraksis ved ulike sykehus.

Vi utførte et systematisk litteratursøk, og identifiserte og inkluderte én randomisert kontrollert studier (RCT) fra 2019 som oppfylte seleksjonskriteriene.

- I studien fikk 92 pasienter med Friedreichs ataksi enten subkutane injeksjoner med IFN γ -1b eller placebo, tre ganger per uke i 26 uker.
- Studien fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallmålene.
- Studien fant heller ingen statistisk signifikante endringer fra baseline til studieslutt for noen av utfallmålene.
- IFN γ -1b var stort sett godt tolerert. De vanligste uønskede hendelsene var hodepine og kvalme.

Vi utførte en forenklet helseøkonomisk vurdering.

- Årlige legemiddelkostnader per pasient vil være cirka 228 000 kroner ved bruk av ett hetteglass (å 0,5 ml = 100 μ g IE rIFN-g-1b) per injeksjon, og 456 000 kroner ved bruk av to hetteglass per injeksjon.
- Budsjettvirkningene vil kunne være cirka 3,8 millioner kroner i det femte budsjettåret, dersom de 7 pasientene som allerede bruker legemiddelet fortsetter med det, og det er en ny bruker årlig. Scenarioanalysen der 25 pasienter bruker legemiddelet, pluss én ny årlig, indikerer budsjettvirkninger på omtrent 10 millioner kroner i år fem. Det er knyttet usikkerhet til anslagene.

Det er behov for flere RCT-er, men det er lite trolig at dette vil komme, da IFN γ -1b er gått av patent, og legemidlet omaveloksolon har fått markedsføringstillatelse for behandling av Friedreichs ataksi. Evidensgrunnlaget er svært begrenset, og det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt eller sikkerhet vedrørende IFN γ -1b til behandling av Friedreichs ataksi.

Tittel:

Interferon gamma-1b til behandling av Friedreichs ataksi: en metodevurdering uten innsendt dokumentasjon.

Hvem står bak denne publikasjonen?

Direktoratet for medisinske produkter, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Hva svarer rapporten ikke på?

I denne metodevurderingen er det ikke beregnet kostnad per vunnet godt leveår, eller absolutt prognosetap.

Når ble litteratursøket avsluttet?

Mai 2024

Fagfellevurdering:

Jon-Vidar Gaustad, *kunnskapsopsummerer, DMP*
Anna Stoinska-Schneider, *helseøkonom, DMP*
Elisabet Hafstad, *bibliotekar, DMP*

Key messages

Friedreich's ataxia is a rare genetic multisystem disease that affects the nervous system, the heart, and the endocrine system, among others. The disease is progressive and non-curable with poor prognosis, and the treatment has mainly been aimed at reducing and relieving symptoms, and to improve quality of life. It is estimated to be 25–30 persons with Friedreich's ataxia in Norway. Interferon gamma-1b (IFN γ -1b) has been used off-label as a disease modifying treatment for a few of these patients. After the financing responsibility was transferred to the Health Authorities (i.e., the hospitals), some patients have had to stop treatment with IFN γ -1b, and there seems to be different practices for prescribing IFN γ -1b at various hospitals.

We conducted a systematic literature search and identified and included one randomised controlled trial (RCT) from 2019 based on our selection criteria.

In the study, 92 patients with Friedreich's ataxia received either subcutaneous injections with IFN γ -1b or placebo, three times per week for 26 weeks.

- The study found no statistically significant difference between the groups, for any of the outcomes.
- The study also did not find any statistically significant changes between baseline and end of study, for any of the outcomes.
- IFN γ -1b was overall well-tolerated. The most common adverse events included headache and nausea.

We conducted a simplified health economic assessment.

- The yearly medicine cost per patient would be about NOK 228 000 when using one vial (à 0,5 ml = 100 μ g IE rIFN-g-1b) per injection, and NOK 456 000 when using two vials per injection.
- The budget impact could be NOK 3,8 million in the fifth budget year, if the 7 patients that are using the medicine continue to do so, plus one additional patient each year. The scenario analysis where 25 patients use the medicine plus one additional patient each year, indicates a budget impact of NOK 10 million in year five. These estimates are subject to uncertainty.

Although there is a need for more RCTs, it is not likely this will happen, as IFN γ -1b no longer is patent protected, and the drug omaveloxolone has received marketing authorisation for treatment of Friedreich's ataxia. The evidence is very limited, and it is not possible to draw conclusions about the efficacy or safety of IFN γ -1b for treatment of Friedreich's ataxia.

Title:

Interferon gamma-1b for treatment of Friedreich's ataxia: a health technology assessment without submitted documentation.

Publisher:

Norwegian Medical Products Agency conducted the HTA based on a commission from the commissioner in the national system "Nye metoder" ("Bestillerforum for nye metoder")

What is not answered in this report?

In this HTA, the the cost per quality-adjusted life year gained or absolute shortfall has not been calculated.

When was the literature search concluded?

May 2024

Peer review:

Jon-Vidar Gaustad, *researcher, NoMA*

Anna Stoinska-Schneider, *health economist, NoMA*

Elisabet Hafstad, *information specialist, NoMA*

Forord

Område for helseøkonomi og analyse ved Statens legemiddelverk (nå Direktoratet for medisinske produkter) fikk i oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder å gjennomføre en «forenklet metodevurdering» (løp D) med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader for interferon gamma-1b (IFN γ -1b; Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi. Ettersom metoden omhandler en off-label-behandling hadde ikke firma mulighet til å levere dokumentasjonspakke. Enhet for metodevurdering av medisinsk utstyr i Område for helseøkonomi og analyse ved Direktoratet for medisinske produkter, har derfor utført en metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, basert på eget litteratursøk.

Bidragstere

Prosjektleder: Ingrid Kristine Ohm

Interne prosjektmedarbeidere ved DMP:

- Ingrid Kristine Ohm, *effekt og sikkerhet*
- Anna Lien Espeland, *helseøkonomi*
- Gunn Eva Næss, *litteratursøk*

Ekstern faggruppe:

Fagekspert oppnevnt via Nye metoder:

- Geir Bråthen, *klinikkisjef, St. Olavs Hospital*
- Trine Haug Popperud, *overlege, Nevrologisk avdeling, Oslo Universitetssykehus*
- Sebjørg Nordstrand, *overlege, Barneavdeling for nevrofag, Oslo Universitetssykehus*

Vi kontaktet Foreningen for muskelsyke med forespørsel om å gi innspill til metodevurderingen, men fikk ikke tilbakemelding.

Takk til interne fagfeller Elisabet Hafstad, Anna Stoinska-Schneider og Jon-Vidar Gaustad som har gjennomgått og gitt innspill til metodevurderingen.

Begrensninger

I denne metodevurderingen har vi forenklet vår metodiske tilnærming. Vi har ikke skrevet en prosjektplan i forkant av arbeidet. Vi har valgt å kun inkludere RCT-er, og vi har ikke vurdert tillit til utfallsmål (GRADE). Vi har også en forenklet tilnærming i den helseøkonomiske analysen, da vi ikke har beregnet kostnad per vunnet godt leveår (forholdet mellom nytte og ressursbruk), eller belyst alvorlighetskriteriet kvantitativt i form av beregning av absolutt prognosetap. Denne metodevurderingsrapporten er ikke fagfellevurdert av eksterne fagfeller.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere, eksperter og fagfeller har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Direktoratet for medisinske produkter har det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Martin Lerner
Enhetsleder

Ingrid Kristine Ohm
Prosjektleder

Ordliste og forkortelser

Begrep/forkortelse	Forklaring
ADL	<i>Activities of Daily Living</i>
ATP	Adenosintrifosfat, involvert i alle energikrevende prosesser i alle levede organismer
AUP	Apotekenes maksimale utsalgspris
FARS	<i>Friedreich's Ataxia Rating Scale</i> , rangeringsskala som brukes for å måle nevrologisk funksjon ved Friedreichs ataksi
FXN	Frataksin-gen
GAA	Guanin-adenin-adenin, triplett/trinukleotid
IFN γ -1b	Interferon gamma -1b
MFIS	<i>Modified Fatigue Impact Score</i> . Standardisert verktøy for å måle hvordan fatigue påvirker funksjon i dagliglivet til personer med f.eks. Friedreichs ataksi.
mFARS	Modifisert <i>Friedreich's Ataxia Rating Scale</i>
Nrf2	<i>Nuclear factor erythroid 2-related factor 2</i>
PICOS	Populasjon, Intervensjon, Komparator, Utfallsmål, Studiedesign
QALY	Kvalitetsjusterte leveår (quality adjusted life years)
RCT	Randomisert kontrollert studie
T25FW	<i>Timed 25 Foot Walk</i> . Standardisert verktøy som kvantitativt måler funksjon i nedre ekstremiteter, gjennom tidtaking av pasients evne til å gå 25 fot så raskt som mulig.

1. Innledning

1.1 Friedreichs ataksi

1.1.1 Etiologi

Friedreichs ataksi er en triplettsykdom som i hovedsak skyldes økt antall repetisjoner av trinukleotiden guanin-adenin-adenin (GAA) i frataksin-genet (*FXN*) (1;2). Mutasjonen, som medfører endringer i kromatinstrukturen, hindrer transkripsjon av *FXN*, og fører til mangelfull produksjon av frataksin (2). Normale alleler har vanligvis 7-34 GAA-repetisjoner, mens det ved Friedreichs ataksi kan være så mye som 66-1700 repetisjoner (1;3;4). Sykdommens alvorlighet virker å være assosiert med antall GAA-repetisjoner (1-3). Jo flere GAA-repetisjoner og mindre frataksin, desto mer alvorlig sykdom, tidligere sykdomsdebut og raskere progresjon (1-3).

Frataksinmangel er assosiert med celledskade og -død som følge av økt oksidativt stress gjennom akkumulering av jern i mitokondriene, dannelse av frie radikaler, og tap av ATP (2;4). Celler med høy mitokondriemetabolisme og som vanligvis produserer mye frataksin, som f.eks. nevroner, kardiomyocytter og betaceller i bukspyttkjertel, er spesielt sårbare for oksidativ skade ved frataksinmangel (1;2).

1.1.2 Symptomer og prognose

Friedreichs ataksi er en progressiv multisystemsykdom som påvirker blant annet nervesystemet, hjertet, og det endokrine systemet (1). I både det sentrale og perifere nervesystemet vil tap og degenerering av nevroner føre til symptomer som ustøhet (ataksi), balanseproblemer, ukoordinerte bevegelser, spastisitet, og gangvansker (4;5). Andre nevrologiske symptomer inkluderer blant annet talevansker (dysartri), og syns- og hørselshemming (1).

Hjertesykdom, som atrieflimmer og hjertesvikt er også vanlige symptomer som rammer opp mot 85 % av personer med Friedreichs ataksi (1;3). Dette oppstår som følge av at kardiomyocytter (hjertets muskelceller) dør og erstattes av fibroblaster (bindevevsceller) og makrofager (hvite blodceller), som igjen fører til inflammasjon og fibrose i hjertet (1;4). Hjertesykdom er vanligste grunnen til død blant personer med Friedreichs ataksi, hvorav ca. 30 % av personer med sykdommen dør av hjertesvikt (1).

Ødeleggelse og dysfunksjon av betaceller i bukspyttkjertelen medfører at opp mot 30 % av personer med Friedreichs ataksi utvikler mangel på og resistens mot insulin, henholdsvis diabetes mellitus type 1 og type 2 (1;3).

Friedreichs ataksi er en ikke-kurativ sykdom med dårlig prognose. Sykdomsdebut er som oftest i tidlig ungdomsalder, mellom 8 til 15 år, men kan også variere fra 2 år til 70 år (3;4). Tidlig debut er assosiert med raskere sykdomsprogresjon og dårligere prognose, mens sen debut er assosiert med mildere sykdomsforløp og bedre prognose (3;5). Første symptom på Friedreichs ataksi er ofte økende balanseproblemer og gangvansker, samt gradvis utvikling av skoliose og feilstillinger i bein, som f.eks. hulfot (5). De fleste vil ende opp med å bruke rullestol innen 45 års alder (3;4). Alder ved død kan variere fra 12 år til 87 år, med en gjennomsnittsalder på ca. 37 år (4).

1.1.3 Epidemiologi

Friedreichs ataksi er en svært sjelden sykdom, dog den vanligste formen for ataksi (3;4). Sykdommen er vanligst blant personer med opphav i Europa, Nord-Afrika, Midtøsten og Sør-Asia (3;4).

Forekomsten kan også variere internt i Europa, og det er beskrevet insidens på 1:20 000 i Sørvest-Europa, og 1:250 000 i Nord- og Øst-Europa (6;7). I Norge ligger insidensen på ca. 1:100 000 (7), og ifølge Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser, er det kun kjent 25–30 tilfeller av Friedreichs ataksi i Norge (5).

Ettersom Friedreichs ataksi er en autosomal recessiv sykdom, vil sykdommen kun utvikles dersom genfeilen arves fra begge foreldre (3;5). Man kan med andre ord være bærer av sykdommen, dvs. ha ett friskt kromosom og ett kromosom med genfeilen, og ikke utvikle Friedreichs ataksi.

1.1.4 Behandling

Som nevnt, er Friedreichs ataksi per i dag en ikke-kurativ sykdom, og behandling er derfor fortrinnsvis rettet mot å redusere og lindre symptomer, og forbedre livskvalitet (2;5;6). I tillegg til farmakologisk behandling av symptomer, vil mange pasienter også ha nytte av fysioterapi og ergoterapi, for å opprettholde styrke og balanse, og bedre mestre hverdagen (5;6).

Ettersom manglende frataksin er antatt å være hovedårsaken til sykdommen, har mange behandlingsstrategier vært rettet mot å øke produksjon eller hindre nedbrytning av endogent frataksin, samt genterapi og frataksinerstatning (2). Andre strategier har rettet seg mot å behandle konsekvenser av frataksinmangel, som mitokondriedysfunksjon og oksidativt stress (2). Dette er tilfelle for omaveloksolon, som er vist å aktivere Nrf2-signaleringsvei som er involvert i respons på oksidativt stress (8). Omaveloksolon (handelsnavn: Skyclarys®) fikk markedsføringstillatelse i European Medicines Agency i februar 2024, for behandling av Friedreichs ataksi hos voksne og ungdom ≥ 16 år (8). Dette er foreløpig den eneste godkjente behandlingen for Friedreichs ataksi. I mars 2024 fikk DMP oppdrag om å metodevurdere omaveloksolon basert på innsendt dokumentasjon fra produsent (ID2024_012) (9).

1.2 Interferon gamma-1b

Ett av legemidlene som har vært forsøkt som behandling ved Friedreichs ataksi er interferon gamma-1b (IFN γ -1b) (2). IFN gamma (IFN γ) er et naturlig forekommende multifunksjonelt cytokin som er involvert i regulering av immunrespons (10). IFN γ -1b er et rekombinant humant IFN γ , som fremstilles av *Escherichia coli* bakterier (11). I Norge er IFN γ -1b (preparatnavn Imukin) kun indisert for behandling av kronisk granulomatøs sykdom (11). Ifølge preparatomtalen, har IFN γ -1b fagocytaktiverende egenskaper og medfører økt cytotoxicitet (11). Potensiell virkningsmekanisme ved Friedreichs ataksi er ikke fullt ut forstått, men IFN γ er involvert i jernmetabolisme, og prekliniske studier har vist oppregulering av frataksin i humane celler ved behandling med IFN γ (2).

1.3 Hvorfor er det viktig å utføre denne metodevurderingen?

Oppdrag om metodevurdering ble gitt på bakgrunn av metodeforslag innsendt av Nevrologisk avdeling ved Oslo Universitetssykehus i september 2021. I forslaget fremkommer det at enkelte personer med Friedreichs ataksi i Norge har blitt behandlet med IFN γ -1b (Imukin) utenfor godkjent indikasjonsområde (off-label). Behandling har blitt foreskrevet av fastlege, og finansiert gjennom HELFO (blåresept). Finansieringsansvaret har siden da blitt overført til RHF-ene, hvilket betyr at behandlingen kun kan forskrives av sykehusleger og avtalespesialister. På grunn av dette har pasienter måttet avslutte behandling med IFN γ -1b. Forslagsstiller etterspør nasjonal metodevurdering for å samordne behandlingspraksis for Friedreichs ataksi i Norge.

1.4 Mål og problemstilling

Hensikten med denne forenklede metodevurderingen er å undersøke effekt, sikkerhet, og helseøkonomiske konsekvenser ved IFN γ -1b ved behandling av Friedreichs ataksi.

2. Effekt og sikkerhet

2.1 Metode

Dette metodevurderingsarbeidet er utført som en «metodevurdering uten innsendt dokumentasjon». Tilsvarende som ved fullstendig metodevurdering har vi selv utført eget systematisk søk etter litteratur. Den metodiske tilnærmingen til arbeidet, litteratursøket, oppsummeringen av effekt og sikkerhet, og vurdering av økonomiske konsekvenser, har imidlertid vært mindre omfattende enn ved fullstendig metodevurdering.

2.1.1 Inklusjonskriterier

Vi konsulterte med oppnevnte fageksperter for å få innspill på relevante inklusjonskriterier for oppdraget gjennom populasjon, intervensjon, komparator, utfallsmål og studiedesign (PICOS). Inklusjonskriterier som ble benyttet i denne forenklete metodevurderingen er oppgitt i [Tabell 1](#). Ettersom vi i dette metodevurderingsarbeidet har forenklet vår metodiske tilnærming, valgte vi å begrense relevant studiedesign til randomiserte kontrollerte studier (RCT).

Tabell 1: Inklusjonskriterier (PICOS)

Populasjon	Personer med Friedreichs ataksi
Intervensjon	Interferon gamma-1b
Komparator	Ingen begrensninger
Utfallsmål	<u>Primærutfallsmål:</u> - Endringer i SARA/FARS score <u>Sekundærutfallsmål:</u> - 9-hole peg test (9HPT) - Timed 25-foot walk test (T25FW) - Synstest - Elektrokardiografi (EKG) - Hjertebiomarkører - Hørselstest - Glukosenivåer (HBA1C) - Uønskede hendelser - Alvorlig uønskede hendelser
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte studier (RCT)

EKG: elektrokardiografi, FARS: Friedreich's Ataxia Rating Scale, SARA: Scale for the Assessment and Rating of Ataxia

2.1.2 Litteratursøk

2.1.2.1 Søk i databaser

Bibliotekar utarbeidet en søkestrategi ([Vedlegg 1: Søkestrategi](#)) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Søkestrategien ble fagfellevurdert av en bibliotekarkollega. Søket ble avsluttet i mai 2024 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Embase
- Ovid MEDLINE(R)
- The international HTA database INAHTA

I Embase brukte vi Emtree-termene Friedreich ataxia/ og Gamma interferon/. Vi brukte også en rekke tekstord som passet til disse begrepene. Søket ble gjort i bred forstand, da vi kun brukte den boolske operatoren AND mellom populasjon og intervensjon i PICO. Vi la ingen begrensninger på hverken

språk eller årstall, for å få med alt som finnes på et allerede snevert tema. Referansene ble importert i referanseverktøyet EndNote (12) der det ble utført dublettkontroll. For flere detaljer, se fullstendig oversikt over søkestrategien i [Vedlegg 1: Søkestrategi](#).

2.1.2.2 Søk i andre kilder

Det ble i samme tidsperiode søkt etter pågående studier i følgende studieregistre:

- Clinicaltrials.gov
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- EU Clinical Trials Register

I disse registrene ble det laget en søkestreng som består av en kombinasjon av passende tekstord til begrepene Friedreich Ataksi og Interferon Gamma. For flere detaljer, se fullstendig oversikt over søkestrategien i [Vedlegg 1: Søkestrategi](#).

2.1.3 Gjennomgang av litteratursøk

Én person gjennomgikk litteratursøket med hensyn på tittel og sammendrag i Rayyan (13). Deretter gjennomgikk samme person de inkluderte studiene i fulltekst, i henhold til inklusjonskriteriene i [Tabell 1](#). Ekskluderte studier fra fulltekstgjennomgang er presentert med begrunnelse for eksklusjon i [Vedlegg 2: Ekskluderte publikasjoner](#).

2.1.4 Dataekstraksjon og analyse

Én person ekstraherte relevant informasjon fra inkluderte publikasjoner i tabellform ([Vedlegg 3: Inkluderte studier](#)). Vi har ikke gjort egen dataanalyse, og resultatene presenteres derfor kun narrativt. Vi tok kontakt med forfatterne når det var store uklarheter i inkludert studie. Vi vurderte ikke tillit til utfallsmål (GRADE).

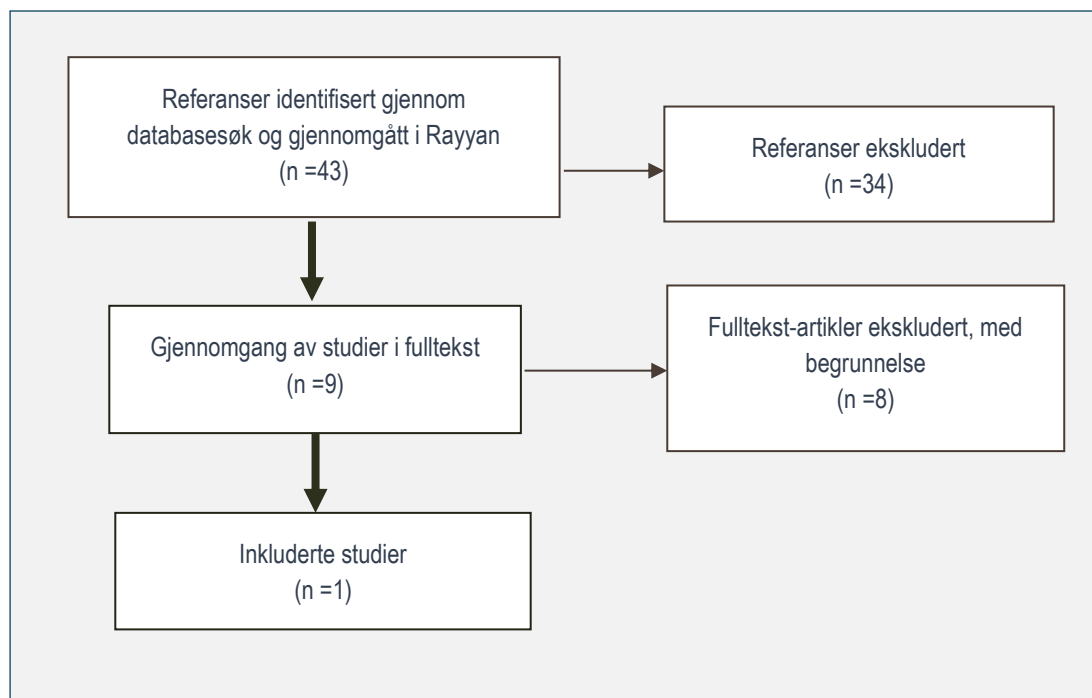
2.1.5 Risiko for systematiske skjevheter (Risk of Bias)

Én person vurderte risiko for systematiske skjevheter i inkluderte studier, ved bruk av Cochrane Risk of Bias Tool RoB1 for RCTs (14;15). Studiene ble vurdert å ha lav, uklar eller høy risiko for skjevheter basert på syv domener: 1) randomisering, 2) skjult fordeling, 3) blinding av deltakere og personell, 4) blinding av utfall, 5) ufullstendige resultatdata, 6) selektiv rapportering, og 7) andre skjevheter (14;15).

2.2 Resultater

2.2.1 Litteratursøk og utvelgelse av studier

Av totalt 43 treff, ble 34 publikasjoner ekskludert på bakgrunn av tittel og/eller sammendrag (*Figur 1*). Av de resterende ni studiene, ble ytterligere åtte studier ekskludert ved grundigere gjennomlesing (*Vedlegg 2*: Ekskluderte publikasjoner). Totalt ble én RCT: Lynch *et al* (2019) inkludert i denne rapporten. Studien inkluderte totalt 92 pasienter med Friedreichs ataksi i alderen 10-25 år (gjennomsnittsalder ca. 16 år) (16). Pasientene ble behandlet med subkutan injeksjon av IFN γ -1b (maksimalt 100 μ g/m²) eller placebo tre ganger per uke, i 26 uker (16). Studien er beskrevet i ytterligere detalj i *Vedlegg 3*: Inkluderte studier. Det ble ikke identifisert noen pågående kliniske studier som omhandler behandling av Friedreichs ataksi med IFN γ -1b.







Figur 1: Flytdiagram over utvelgelse av studier

2.2.2 Risiko for systematiske skjevheter (risk of bias)

Én person vurderte risiko for systematiske skjevheter i den inkluderte studien, ved bruk av Cochrane Risk of Bias Tool RoB1 for RCTs (14;15). Studien ble vurdert å ha lav, uklar eller høy risiko for skjevheter for hver av de syv domene: 1) randomisering, 2) skjult fordeling, 3) blinding av deltakere og personell, 4) blinding av utfall, 5) ufullstendige resultatdata, 6) selektiv rapportering, og 7) andre skjevheter (14;15). Vår vurdering av risiko for skjevheter er vist i *Tabell 2*. Vi vurderte studien å ha lav risiko for systematisk skjevhet med hensyn på randomisering, skjult fordeling, blinding av deltakere og personell, blinding av utfall, og ufullstendige resultatdata. Vi vurderte derimot at studien hadde høy risiko for systematisk skjevhet med hensyn på selektiv rapportering, og uklar risiko med hensyn på andre årsaker for skjevhet.

Tabell 2: Resultater for vurdering av risiko for systematiske skjevheter

Domener for vurdering av risiko for skjevheter	Lynch 2019
Randomisering (<i>selection bias</i>)	⊕ Lav risiko
Skjult fordeling (<i>selection bias</i>)	⊕ Lav risiko
Blinding av deltakere og personell (<i>performance bias</i>)	⊕ Lav risiko
Blinding av utfall (<i>detection bias</i>)	⊕ Lav risiko

Ufullstendige resultatdata (<i>attrition bias</i>)		Lav risiko
Selektiv rapportering (<i>reporting bias</i>)		Høy risiko
Andre årsaker til skjevhet		Uklar risiko
Total vurdering av risiko for skjevhet		Høy risiko

2.2.3 Effekt av IFN γ -1b

2.2.3.1 Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale (mFARS og FARS)

Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS) er en rangeringsskala som brukes for å måle nevrologisk funksjon ved Friedreichs ataksi. FARS består av fem subskalaer som måler 1) bulbær funksjon, 2-3) koordinasjon i øvre og nedre lemmer, 4) perifert nervesystem, og 5) oppreist stabilitet (17). Jo lavere score, desto bedre funksjon har pasienten. I studien av Lynch (2019), var primærutfalls målet modifisert FARS (mFARS), der subskala for vurdering av perifert nervesystem, samt ansikt- og tungeevalueringer i bulbær subskala ble ekskludert (16).

I studien av Lynch (2019) ble effekt av subkutan IFN γ -1b målt som gjennomsnittlig endring i både mFARS (primærutfalls mål) og FARS-score, fra baseline til uke 13 og 26, sammenliknet med tilsvarende endring i placebogruppen (16). Resultatene viste ingen forskjell mellom gruppene i hverken mFARS-score eller FARS-score ([Tabell 3](#)) (16). Det var heller ingen forskjell i mFARS-score eller FARS-score mellom baseline og studieslutt ved uke 26 for noen av gruppene ([Tabell 3](#)) (16).

Tabell 3: Resultater for mFARS og FARS

Resultater hentet fra Lynch et al (16)	mFARS		FARS	
	IFN γ -1b (n=47)	Placebo (n=45)	IFN γ -1b (n=47)	Placebo (n=45)
Baseline score	44,4 \pm 11,9	44,1 \pm 10,0	55,6 \pm 13,8	55,7 \pm 10,8
Uke 13*	-2,2 \pm 4	-2,2 \pm 4,9	-2,0 \pm 4,8	-2,3 \pm 5,6
Uke 26*	-0,6 \pm 4,6	-1,0 \pm 4,4	-0,2 \pm 5,5	-0,6 \pm 5,2

* Gjennomsnittlig endring fra baseline. Negative tall indikerer forbedring.

Studien har ikke oppgitt hva effektestimater og varians er beregnet som, men vi antar gjennomsnitt og standardavvik. Dette er imidlertid høyst usikkert.

Alle studiedeltakere som fullførte 26 uker med behandling (IFN γ -1b eller placebo) fikk mulighet til å fortsette med IFN γ -1b i en seks måneders ublindert studieutvidelse (16). I [Tabell 4](#) presenteres mFARS-score ved baseline, gjennom studieperioden (uke 13 og 26), og i studieutvidelsen (uke 39 og 52). Merk at scorene er sammenslått for både IFN γ -gruppe og placebogruppe for baseline, uke 13 og uke 26. Etter uke 26 (ekspansjonsperioden) fikk alle studiedeltakerne IFN γ -1b. Resultatene viste ingen statistisk signifikant endring i mFARS-score fra baseline til uke 52 (16).

Tabell 4: Resultater for mFARS i studieperiode og ekspansjonsperiode

Resultater hentet fra Lynch et al (16)	Baseline	Studieperiode		Ekspansjonsperiode	
		Uke 13	Uke 26	Uke 39	Uke 52
mFARS-score	43,9 \pm 11,2	42,2 \pm 10,8	44,9 \pm 11,7	42,4 \pm 12,1	44,3 \pm 12,8
Antall studiedeltakere	N=92	N=86	N=79	N=39	N=29

Resultatene er sammenslått for studiegruppen som fikk IFN γ -1b og studiegruppen som fikk placebo.

Studien har ikke oppgitt hva effektestimater og varians er beregnet som, men vi antar gjennomsnitt og standardavvik. Dette er imidlertid høyst usikkert.

2.2.3.2 Timed 25 Foot Walk (T25FW)

Timed 25 Foot Walk (T25FW) er et standardisert verktøy som kvantitativt vurderer funksjon i nedre ekstremiteter, gjennom måling av hvor fort en pasient kan gå 25 fot (tilsvarer 7,6 meter) (18).

I Lynch-studien (2019) ble effekt av subkutan IFN γ -1b målt ved gjennomsnittlig endring i T25FW fra baseline til uke 13 og 26, sammenliknet med tilsvarende endring i placebogruppen (16). Resultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, og heller ingen statistisk signifikant endring fra baseline til studieslutt ved uke 26 innad i hver gruppe (*Tabell 5*) (16).

Tabell 5: Resultater for T25FW

Resultater hentet fra Lynch et al (16)	IFN γ -1b	Placebo
Baseline (Sec ⁻¹)	0,111 \pm 0,074	0,118 \pm 0,065
Uke 13*	-0,001 \pm 0,020	0,000 \pm 0,017
Uke 26*	-0,006 \pm 0,025	-0,003 \pm 0,0018

*gjennomsnittlig endring fra baseline. Negative tall indikerer forbedring.

I studien er tallene oppgitt som (Sec)⁻¹. Vi antar at dette betyr meter per sekund (m/s = ms⁻¹), men dette er ikke beskrevet i studien. Studien har heller ikke oppgitt hva effektestimater og varians er beregnet som, men vi antar gjennomsnitt og standardavvik. Dette er imidlertid høyst usikkert.

2.2.3.3 Modified Fatigue Impact Score (MFIS)

Modified Fatigue Impact Score (MFIS) er et standardisert verktøy for å måle hvordan fatigue påvirker funksjon i dagliglivet til personer med f.eks. Friedreichs ataksi (19). MFIS består av 21 spørsmål som kan inndeles i tre subskalaer for henholdsvis psykisk, kognitiv og psykososial påvirkning (19).

I studien av Lynch (2019), ble MFIS brukt som en del av vurdering av livskvalitet, sammen med Pediatric Quality of Life (PedsQL), men kun resultatene fra MFIS fremkommer i publikasjonen (16). Resultatene viste ingen forskjell i MFIS-score mellom behandlingsgruppene (*Tabell 6*) (16). Det var heller ingen statistisk signifikant endring i MFIS-score fra baseline til studieslutt ved uke 26 for noen av gruppene (*Tabell 6*) (16).

Tabell 6: Resultater for MFIS

Resultater hentet fra Lynch et al (16)	FN γ -1b	Placebo
Baseline	n.a.	n.a.
Uke 13*	-0,9 \pm 8,1	-1,6 \pm 6,5
Uke 26*	0,8 \pm 6,9	-2,5 \pm 7,4

*gjennomsnittlig endring fra baseline. Negative tall indikerer forverring. n.a.: ikke tilgjengelig (dvs. ikke presentert i Lynch-studien). Studien har ikke oppgitt hva varians er beregnet som, men vi antar standardavvik. Dette er imidlertid høyst usikkert.

2.2.3.4 Activities of Daily Living (ADL)

Activities of Daily Living (ADL) refererer til mestring av dagligdagse aktiviteter som kreves for å kunne ta vare på seg selv, som f.eks. å kle seg, vaske seg, komme seg til toalettet, håndtering av medisiner, handle, matlaging, etc. (20;21). ADL vurderes av helsepersonell ved bruk av sjekklister (20;21).

I Lynch-studien (2019) ble effekt av subkutan IFN γ -1b målt ved gjennomsnittlig endring i ADL fra baseline til uke 13 og 26 (studieslutt), sammenliknet med tilsvarende endring i placebogruppen (16). Resultatene viste ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene, og heller ingen statistisk signifikant endring fra baseline til studieslutt ved uke 26 innad i hver gruppe (*Tabell 7*) (16).

Tabell 7: Resultater for ADL

Resultater hentet fra Lynch et al (16)	FN γ -1b	Placebo
Baseline	11,1 \pm 6,3	11,1 \pm 4,3
Uke 13*	0,55 \pm 2,38	-0,24 \pm 2,48
uke 26*	0,64 \pm 2,94	0,01 \pm 2,60

*gjennomsnittlig endring fra baseline. Negative tall indikerer forbedring. Studien har ikke oppgitt hva effektestimater eller varians er beregnet som, men vi antar gjennomsnitt og standardavvik. Dette er imidlertid høyst usikkert.

2.2.3.5 Andre effektutfallsmål

Effekt av IFN γ -1b ble også målt ved andre utfallsmål i Lynch-studien (2019): frataksinnivå i blod, muskelbiopsier, og celler fra kinn (*buccal cells*), test av neurologisk funksjon i øvre ekstremiteter (fingerferdighet) ved hjelp av *9-Hole Peg Test*, og synstest ved hjelp av *Low Contrast Sloan Letter Chart Vision Test* (16). I artikkelen har forfatterne ikke presentert noen spesifikke resultater for disse effektutfallsmålene, men kun oppgitt at det ikke ble funnet forskjell mellom effekt av IFN γ -1b og placebo (16).

2.2.4 Sikkerhet ved IFN γ -1b

Ifølge Lynch-studien ble IFN γ -1b stort sett godt tolerert (16). De vanligste uønskede hendelsene var hodepine og kvalme, både i IFN γ -1b-gruppen og i placebogruppen (*Tabell 8*) (16). Resultatene viste at de hyppigste uønskede hendelsene fordelte seg noe ulikt i behandlingsgruppene, men forfatterne har ikke oppgitt om noen av disse forskjellene var statistisk signifikante. Ikke overraskende virker det som om behandling med subkutan IFN γ -1b var assosiert med høyere forekomst av uønskede hendelser enn behandling med placebo. Likevel var det flere av pasientene i placebogruppen som opplevde uønskede hendelser, og enkelte med hyppigere forekomst enn i IFN γ -1b-gruppen (16).

Det ble kun registrert fire alvorlige uønskede hendelser. Studien har ikke oppgitt hva disse hendelsene var, men det virker som om de ikke ble ansett å være relatert til IFN γ -1b (16). Under den frivillige studieutvidelsen døde én person som følge av eosinofil kardiomyopati, men dødsfallet ble ikke ansett å være relatert til IFN γ -1b (16).

Tabell 8: Uønskede hendelser registrert hos >10 % av pasientene i minst én av behandlingsgruppene

Uønsket hendelse	FN γ -1b (% pasienter)	Placebo (% pasienter)
Headache	51,1	33,3
Nausea	38,3	24,4
Myalgia	17,0	4,4
Nasal congestion	17,0	15,6
Dizziness	14,9	8,9
Injection site erythema	14,9	2,2
Neutropenia	14,9	2,2
Pyrexia	14,9	17,8
Chills	12,8	4,4
Nasopharyngitis	12,8	11,1
Oropharyngeal pain	12,8	17,8
Cough	10,6	13,3
Injection site bruising	10,6	11,1
Injection site pain	10,6	6,7
Urinary tract infection	10,6	8,9
Back pain	8,5	11,1
Fatigue	8,5	17,8
Abdominal pain - upper	6,6	11,1
Laceration	4,3	11,1

3. Helseøkonomisk vurdering

3.1 Metode

3.1.1 Innledning

Helsesektoren må forholde seg til begrensede ressurser og gitte budsjetter. Hensikten med helseøkonomiske vurderinger er å gi bedre informasjonsgrunnlag for beslutninger som bidrar til mest mulig effektiv bruk av helsesektorens ressurser, i tråd med nasjonale retningslinjer for prioritering (22). Kjernen i en helseøkonomisk evaluering er å sammenligne kostnader og helseeffekter ved ulike tiltak.

I Norge er beslutninger om innføring, bruk eller utfasing av metoder basert på tre prioriteringskriterier: nytte, ressursbruk og alvorlighet. Prioriteringskriteriene skal vurderes samlet og veies mot hverandre. Jo større nytte et tiltak har og jo mer alvorlig en tilstand er, desto høyere ressursbruk kan aksepteres (22).

Den anbefalte analysen for å støtte beslutninger om prioriteringer av metoder på gruppenivå er kostnad-per-QALY-analyse. Et kvalitetsjustert leveår (QALY) fanger opp både vunnet leveår og forbedret helse som følge av behandling.

3.1.2 Analysetype

Den ene RCT-en vi har inkludert viser ingen forskjell mellom gruppen som fikk IFN γ -1b og gruppen som fikk placebo i noen av utfallsmålene. Studien fant ingen forskjeller mellom gruppene for noen av utfallsmålene. Vi stoler imidlertid lite på disse resultatene og kan ikke trekke sikre konklusjoner angående helseeffekter ved denne behandlingen. Vi har dermed utført en forenklet helseøkonomisk analyse som viser årlige kostnader knyttet til behandling med IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi. Vi har også utført en forenklet budsjettkonsekvensanalyse av innføring av IFN γ -1b til pasienter med Friedreichs ataksi. Våre kliniske eksperter oppga at IFN γ -1b ikke vil erstatte dagens behandling (kun være støttende eller tilleggsbehandling) (23;24). Dermed sammenlignes ikke kostnadene ved IFN γ -1b med annen behandling. Kostnadene i disse analysene omfatter kun legemiddelkostnader og vil dermed være for helseforetakene. Årlig legemiddelkostnad per pasient per år er beregnet med pris uten mva., mens i budsjettkonsekvensanalysen har vi brukt pris inkludert mva. i henhold til DMPs retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering av legemidler (25).

3.1.3 Kostnader

3.1.3.1 Legemiddelkostnader og dosering

Det foreligger ingen rabatterte priser på dette legemiddelet (26). Apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) inkludert mva. for IFN γ -1b er 8 778 kroner (6 hetteglass på 0,5 ml). Pris uten mva. er 7022 kroner. Hvert hetteglass inneholder 100 μ g IFN γ -1b og er til engangsbruk (27). Pris per hetteglass er 1 463 kroner inkludert mva. og 1170 kroner uten mva. Hvilken dosering som skal benyttes for personer med Friedreichs ataksi er uklar.

I DMP sin egnethetsvurdering fra 2021 er det oppgitt følgende angående dosering (28):

- «Det er ikke fastslått hvilken dose eller behandlingsvarighet som skal benyttes av IFN γ -1b hos pasienter med FA, da det ikke foreligger MT eller anbefalt dosering. De nøyaktige kostnadene for en slik behandling er dermed ukjent».
- «Forslagstiller viser til at i den placebo-kontrollerte studien, (Lynch et al, 2019) ble pasientene trappet opp til en dosering på 100 μ g/m² – tilsvarende 168 mcg 3 x/uke for en gjennomsnittspasient på 170 cm og 60 kg. Basert på dette kan det antas at pasientene vil bruke 1-2 hetteglass 3 x/uke, tilsvarende en årlig kostnad per pasient på om lag 228 000 – 458 000 NOK (maksimal AUP inkl. mva.)»

Fagekspertene hadde ulike synspunkter om dosering. Én fagekspert mente at det er rimelig å tro at dosering vil være mellom 50 og 100 μ g per m² kroppsoverflate. En annen fagekspert mente at det er

uklart hvilken dosering som er fornuftig, og at det kan hende det bør være høyere enn 100 µg per m². En tredje fagekspert kunne ikke uttale seg om dette (29).

Som tidligere nevnt er sykdomsdebut som oftest i tidlig ungdomsalder, mellom 8 til 15 år, men kan også variere fra 2 år til 70 år. De yngste pasientene, cirka fra 8 års alder og lavere (som har lavere enn 1 m² i kroppsoverflate), vil kun trenge ett hetteglass per injeksjon ved dobbel dose, altså 100 µg per m² kroppsoverflate (30;31) ¹.

Dersom en pasient har kroppsoverflate på mer enn 2 m² vil pasienten trenge mer enn ett hetteglass i henhold til dosering i preparatomtalen til kronisk granuløs sykdom. Til sammenligning vil en person som er 170 cm høy og veier cirka 90 kg ha en kroppsoverflate på omtrent 2 m² (32)¹. I Lynch et al. hadde studiedeltakerne i snitt kroppsoverflate på 1,56 m² (intervensjonsgruppen) og 1,53 m² (placebo-gruppen) (16).

Ifølge reseptregisteret for 2019 og 2020 var det ingen pasienter under 15 år og over 44 år som brukte IFNγ-1b (33).

For analysene antar vi at det ikke vil være pasienter i Norge som har kroppsoverflate på mer enn 2 m², og at pasientene har kroppsoverflate på over 1 m² (eldre enn 8 år).

3.1.3.2 Kostnader ved uønskede hendelser eller bivirkninger

De vanligste bivirkningene er fatigue, feber, frysninger, hodepine og smerter på infeksjonsstedet, samt diaré kvalme og oppkast (34). Disse symptomene kan lindres med smertestillende, for eksempel paracetamol. Vi anser kostnaden for paracetamol som minimal og har ekskludert den fra analysen.

3.1.3.3 Andre kostnader

Administrasjon er subkutan injeksjon og kan gis av helsepersonell, familie eller pasienten selv hvis tilstrekkelig opplæring er gitt (27). I henhold til innspill fra fagekspertene er det rimelig å anta at injeksjonene settes hjemme av pasient eller pårørende (23;24). Kostnaden for administrering vil dermed være tidsbruk for pasienten selv eller pårørende. Vi anser denne tidskostnaden som minimal og har ekskludert den fra analysen.

Dagens behandling for pasienter med Friedreichs ataksi består av støttebehandling med bl.a. fysioterapi og logopedi, samt behandling for bl.a. diabetes, hjerteaffeksjon, spastisitet, smerter og lungefunksjon (34). Ifølge en av fagekspertene er andre medikamenter som erythropoietin, antioksidant koenzym Q10, L-karnitin, forsøkt i små studier (24). Ifølge fagekspertene vil IFNγ-1b trolig brukes i tillegg til eksisterende behandling, og vil trolig ikke endre bruken av andre medikamenter og helsetjenester (23;24).

3.1.4 Alvorlighet

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I metodevurderinger måles alvorlighetsgrad måles som «absolutt prognosetap» i form av tapte gode leveår (quality-adjusted life years, QALY). Dette kan kun beregnes i kostnad-per-QALY-analyser. Fordi dette er en forenklet helseøkonomisk analyse uten kostnad-per-QALY-analyse, har vi ikke utført beregning av alvorlighetsgrad. Vi anser imidlertid Friedreichs ataksi som en alvorlig sykdom.

3.1.5 Budsjettvirkninger

Budsjettvirkninger defineres som merutgiftene, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det. Vi har utført forenklede budsjettkonsekvensanalyser som beregner budsjettvirkninger av legemiddelkostnadene for helseforetakene i et nasjonalt perspektiv. I budsjettkonsekvensanalysene sammenligner vi en situasjon hvor IFNγ-1b innføres med en situasjon der det ikke innføres. Tidshorisonten i analysen er

¹ Anslått med verktøy for beregning av kroppsoverflate for barn (30) og tall på vekt og høyde hentet fra Norsk Helseinformatikk (31). Kroppsoverflate for voksne er beregnet med eget verktøy (32).

fem år. Legemiddelkostnaden i budsjettkonsekvensanalysen er maksimal AUP inkludert MVA og er ikke diskonterte.

3.1.5.1 Estimert av antall pasienter aktuell for behandling med IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi i Norge

Vi har utført to analyser – scenario 1 og scenario 2. I 2020 var det syv pasienter som da hadde fått legemiddelet i flere år (34). I den første analysen (scenario 1) legger vi til grunn at disse syv pasientene fortsatt behandles, og at det vil bli én ny bruker av legemiddelet årlig (23).

Dette er i tråd med innspill fra ekspertene, som mente at prevalens i Norge er mellom 1:176 000 og 1:191 000 med henvisning til Wedding et al 2015 (35). Dette vil tilsi at det er mellom 29 og 32 pasienter i 2024 (24;29). Én ekspert pekte også på at Frambu kompetansesenter for sjeldne sykdommer har kjennskap til 25–30 pasienter med Friedreichs ataksi (23).

Ifølge fagekspert kan det hende at antall pasienter som bruker legemiddelet vil øke hvis det innføres på sykehusene (29). Vi har derfor utført en budsjettkonsekvensanalyse som viser kostnadsvirkningene dersom flestparten av pasienter starter å bruke legemiddelet (scenario 2). I denne analysen antar vi at 25 pasienter bruker IFN γ -1b fra 2025, og at det vil bli én ny bruker årlig. Vi antar at ikke alle pasienter er aktuelle for behandling med IFN γ -1b.

3.1.5.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Årlige legemiddelkostnader avhenger av dosen som brukes. Som nevnt tidligere i rapporten er det uvisst hvilken dose som vil og bør brukes av pasienter med Friedreichs ataksi i Norge. I budsjettkonsekvensanalysen har vi brukt en vektet årlig legemiddelkostnad per pasient. Denne er beregnet ved at 50 % bruker dosen som er angitt i preparatomtalen for kronisk granulomatøs sykdom (ett hetteglass) og at 50 % av pasientene bruker dobbel dose (to hetteglass) slik det er gjort i Lynch et al. (16). De legemiddelkostnad per pasient per år med pris inkludert mva. i [Tabell 9](#).

Tabell 9: Kostnad per pasient per år med pris inkludert mva.

	Dosering	Dose	Antall hetteglass per dose	Totalt antall hetteglass i året	Maksimal AUP inkludert mva. (NOK) per hetteglass	Kostnad per pasient per år (NOK)
IFN γ -1b – dosering 50 μ g/m ²	50 μ g/m ²	84 μ g	1	156	1 463	228 218
IFN γ -1b - dosering 100 μ g/m ²	100 μ g/m ²	168 μ g	2	312	1 463	456 435

Den vektete årlige kostnaden per pasient blir da 342 326 kroner ((228 218 × 50 %) + (456 435 × 50 %)).

3.2 Resultater

3.2.1 Årlige legemiddelkostnader per pasient

Legemiddelkostnad per pasient per år for en gjennomsnittspasient vil være 182 574 kroner ved bruk av ett hetteglass per injeksjon, og 365 148 kroner ved bruk av to hetteglass per injeksjon, se [Tabell 10](#). Årlig legemiddelkostnad per pasient er oppgitt uten mva.

Tabell 10: Antatte legemiddelkostnader for IFN γ -1b for en gjennomsnittspasient på 170 cm og 60 kg (cirka 1,68 m² kroppsoverflate) ved bruk av ett hetteglass per injeksjon og to hetteglass per injeksjon.

	Dosering	Dose	Antall hetteglass per dose	Totalt antall hetteglass i året	Maksimal AUP uten mva. (NOK) per hetteglass	Kostnad per pasient per år (NOK)
IFN γ -1b – dosering 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	84 μg	1	156	1 170	182 574
IFN γ -1b - dosering 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	168 μg	2	312	1 170	365 148

3.2.2 Budsjettvirkninger

3.2.2.1 Scenario 1

Budsjettvirkninger i scenarioet der IFN γ -1b brukes av pasienter med Friedreichs ataksi som allerede har fått legemiddelet over en tid (syv pasienter) og med én ny bruker årlig, vil kunne innebære totalt merkostnad for helseforetakene på 15,4 millioner kroner over fem år. Beregningene er basert på vektet årlig legemiddelkostnader inkludert MVA. Se årlig budsjettvirkning i **Tabell 11: Forventet budsjettvirkning av IFN γ -1b til behandling av Friedreichs ataksi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)** [Tabell 11](#).

Tabell 11: Forventet budsjettvirkning av IFN γ -1b til behandling av Friedreichs ataksi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) ved scenario 1.

	2025	2026	2027	2028	2029
IFN γ -1b innføres	2 396 285	2 738 611	3 080 938	3 423 264	3 765 590
IFN γ -1b innføres ikke	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning	2 396 285	2 738 611	3 080 938	3 423 264	3 765 590

3.2.2.2 Scenario 2

Dersom flesteparten av pasientene starter behandling med legemiddelet (25 pasienter) og med én ny bruker årlig, vil total merkostnad for helseforetakene være på 46,2 millioner kroner over fem år. Se årlig budsjettvirkning i [Tabell 12](#).

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning av IFN γ -1b til behandling av Friedreichs ataksi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) ved scenario 2.

	2025	2026	2027	2028	2029
IFN γ -1b innføres	8 558 160	8 900 486	9 242 813	9 585 139	9 927 466
IFN γ -1b innføres ikke	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning	8 558 160	8 900 486	9 242 813	9 585 139	9 927 466

4. Diskusjon

4.1 Diskusjon effekt og sikkerhet

4.1.1 Hovedfunn

Vi gjennomførte et eget systematisk søk etter litteratur, hvor vi kun identifiserte én studie som tilfredsstilte fastsatt PICOS. Studien viste ingen forskjell mellom gruppen som fikk IFN γ -1b og gruppen som fikk placebo i noen av utfallsmålene (16). IFN γ -1b-behandlingen ble stort sett godt tolerert, og de vanligste uønskede hendelsene i begge grupper var knyttet til injeksjonsreaksjoner og influensalignende symptomer (16).

4.1.2 Begrensninger i datagrunnlaget

I studien vi inkluderte, oppgir Lynch og medarbeidere flere begrensninger som kan ha hatt betydning for resultatene (16). Det ble blant annet sett en stor endring i mFARS-score fra screening til baseline, hvilket kan ha gjort at studien har hatt for lav statistisk styrke (n=92) til å fange opp mindre effekter av behandlingen i studietiden på seks måneder (16). Videre argumenteres det med at effekt av IFN γ -1b kan ha blitt maskert av birkvirkningseffekter, da måletidspunktet for mFARS tilfeldigvis var samme tidspunkt der studiedeltakerne rapporterte maksimal bivirkningseffekt (16).

Fra et metodevurderingsperspektiv er det begrenset hvor mye som kan sies om effekt og sikkerhet kun basert på resultatene fra én liten studie med kort oppfølgingstid, og som har høy risiko for systematiske skjevheter. I dette tilfellet ble studieinkludering begrenset av seleksjonskriteriene (PICOS) med hensyn på studiedesign som var satt til kun RCT-er. Dersom vi ikke hadde hatt noen begrensninger i seleksjonskriterier (PICOS) vedrørende studiedesign ville vi kunnet inkludere flere studier. PICOS ble fastsatt etter konsultasjon med oppnevnte fagekspert, der det fremkom at RCT-er var den desidert foretrukne studietypen. Enkelte mente imidlertid også at det ved sjeldne diagnoser ofte bør åpnes for andre studiedesign. Selv om andre studietyper også kan bidra med nyttig informasjon, er det til syvende og sist RCT-er som regnes som gullstandard innen medisinsk forskning. En utfordring med ikke-RCT-er er at det er vanskelig å etablere årsakssammenheng mellom eksponering og utfallsmål på grunn av systematiske skjevheter og konfunderende faktorer. Vi anerkjenner at dersom vi hadde åpnet for inkludering av andre studietyper i dette arbeidet, kunne vi foruten RCT-er, inkludert flere studier som for eksempel registerstudier, observasjonsstudier og ikke-kontrollerte intervensjonsstudier. Dette kunne potensielt gitt oss mer data, men det er likevel ikke sikkert at det ville gitt et klarere svar med hensyn på effekt og sikkerhet ved IFN γ -1b-behandling for Friedreichs ataksi.

4.1.3 Begrensninger i metodevurderingsproduktet

Oppdrag om forenklet metodevurdering ble gitt til Statens legemiddelverk, i tråd med deres produktportefølje i 2021. Siden den gang har Statens legemiddelverk blitt endret til Direktoratet for medisinske produkter (DMP), og oppgaver og ansatte fra Folkehelseinstituttet har blitt overført til DMP. «Forenklet metodevurdering» var et metodevurderingsprodukt hos både Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet, men definisjonene for disse produktene varierte mellom etatene. I kjølvannet av at endringen i helseforvaltningen trådte i kraft 01.01.2024, ble produktporteføljen hos DMP oppdatert. I henhold til den nye produktporteføljen finnes ikke lenger metodevurderingsproduktet «forenklet metodevurdering». Tilsvarende produkter er enten «metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon, uten helseøkonomisk analyse», eller «metodevurdering uten innsendt dokumentasjon». Etersom produsent i dette tilfellet ikke hadde anledning til å levere dokumentasjonspakke, var det naturlig å gå videre med oppdraget i form av sistnevnte metodevurderingsprodukt.

Metodevurderinger uten innsendt dokumentasjon defineres som en metodevurdering der DMP selv utfører eget systematisk søk etter litteratur, men der den metodiske tilnærmingen til arbeidet, litteratursøket, oppsummeringen av effekt og sikkerhet, og vurdering av økonomiske konsekvenser, er

mindre omfattende enn ved en fullstendig metodevurdering. Det er opp til forfatterne av metodevurderingsrapporten å avgjøre hvordan den metodiske tilnærmingen skal «forenkles». I dette oppdraget valgte vi å forenkles vår metodikk ved å ikke skrive prosjektplan i forkant av arbeidet, kun inkludere RCT-er, samt ikke å vurdere tillit til utfallsmål (GRADE). Vi valgte også å forenkles den helseøkonomiske vurderingen ved å kun vise legemiddelkostnader, og kun beregne budsjettvirkninger av legemiddelkostnadene i budsjettkonsekvensanalysen.

4.1.4 Begrensninger i inkludert studie

Vi vurderte at den inkluderte studien har høy risiko for systematiske skjevheter, særlig med hensyn på domenet «selektiv rapportering». Lynch-studien gir generelt sett et inntrykk av å være svak grunnet dårlig beskrevet metodikk og resultater. Det er gjennomgående vanskelig å forstå hva som er gjort, og hvordan studieforløpet og utvidelsesperioden har forløpt. I tillegg mangler det en klar beskrivelse av effektestimater og variasjonen som oppgis i tabellene i artikkelen. Det mangler også tall for både baseline og resultater for flere av de oppgitte utfallsmålene. Vi kontaktet forfatter i håp om å få klarhet i dette, men har ikke fått svar.

4.1.5 Overensstemmelse med andre litteraturoversikter og studier

Vi har kun identifisert én systematisk oversikt fra 2022, som omhandler klinisk evidens for ulike behandlingsalternativer, inkludert IFN γ -1b, ved Friedreichs ataksi (36). I motsetning til vår metodevurdering, åpnet seleksjonskriteriene i den systematiske oversikten for inklusjon av både RCT-er og ikke-RCT-er. Oversikten har imidlertid kun inkludert én studie som omhandler IFN γ -1b, hvilket er samme RCT som vi har inkludert i dette metodevurderingsarbeidet (Lynch 2019) (16;36). Resultatene som rapporteres for IFN γ -1b-behandling ved Friedreichs ataksi i den systematiske oversikten er dermed tilsvarende som i vår metodevurdering (36).

I Lynch-studien fremkommer det at FARS og mFARS-resultatene avviker fra hva forfatterne forventet basert på resultatene fra en tidligere ublind, ikke-RCT fra 2015 (37). I denne studien (Seyer *et al*) fikk 12 barn (gjennomsnittsalder 12 år) subkutane injeksjoner med IFN γ -1b tre ganger per uke i tre måneder. I motsetning til Lynch-studien, viste resultatene i Seyer-studien redusert total FARS-score, sammenliknet med baseline (37). Dette til tross for at pasientpopulasjonen i Seyer-studien fikk lavere maksimaldose (50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) enn i Lynch-studien (100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) (16;37). Andre studier med tilsvarende små pasientgrupper, har ikke vist likende reduksjoner i score for sykdomsalvorlighet (som f.eks. FARS) (38;39). Den ene av disse studiene har imidlertid ikke oppgitt doseringsregime for IFN γ -1b eller alder på pasientpopulasjonen (39), mens pasientpopulasjonen i den andre studien var voksne mellom 21-38 år som fikk høyere enkeltdoser med IFN γ -1b i sjeldnere doseringsintervall (38), enn i studiene av Lynch og Seyer. I en retrospektiv studie fra 2020, ble det vist redusert score for sykdomsalvorlighet med hensyn på gange, men tilsvarende funn ble ikke sett for holdning, sitteevne, taleforstyrrelse, etc. (40). Pasientpopulasjonen i denne retrospektive studien var voksne mellom 25-40 år, og selv om det er uklart hvilken dosering som var gitt med IFN γ -1b, var doseringsintervallet tilsvarende som i studiene av Lynch og Seyer (40).

4.2 Diskusjon helseøkonomi

I denne metodevurderingen har vi utført forenklete analyser, og kun inkludert direkte legemiddelkostnader. Resultatene vil dermed kunne være under- eller overestimert av faktiske kostnader ved en eventuell innføring av IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi.

Årlige legemiddelkostnader per pasient vil kunne være 182 574 kroner ved bruk av ett hetteglass per injeksjon, og 365 148 kroner ved bruk av to hetteglass per injeksjon. Disse anslagene er usikre. Vi har antatt at det ikke er norske pasienter med kroppsoverflate over 2 m². Hvis det imidlertid er det, vil høyeste anslag i spennet for årlig kostnad per pasient bli høyere, fordi de da trenger to eller tre hetteglass per injeksjon (avhengig av om laveste eller høyeste dose blir valgt).

Budsjettkonsekvensanalysene indikerer totale merkostnader over fem år på cirka 15 millioner kroner i scenario 1, som innebærer behandling av syv pasienter og én ny bruker årlig. For scenario 2, som

innebærer behandling av 25 pasienter og én ny bruker årlig, indikerer analysen merkostnader totalt på omtrent 46 millioner kroner over fem år.

Det er knyttet stor usikkerhet til resultatene fra budsjettkonsekvensanalysene. Dette er fordi vi ikke vet hvilken dosering som vil brukes for norske pasienter med Friedreichs ataksi, eller hvor mange pasienter som faktisk kommer til å bruke legemiddelet.

I budsjettkonsekvensanalysen har vi brukt en legemiddelkostnad per pasient per år som er vektet slik at halvparten bruker dosering i henhold til preparatomtalen for kronisk granulomatøs sykdom ($50\mu\text{g}/\text{m}^2$), og at halvparten bruker dobbel dose ($100\mu\text{g}/\text{m}^2$). Dersom flere enn halvparten av pasientene bruker dosen som oppgitt i preparatomtalen for kronisk granulomatøs sykdom, vil budsjettvirkningene være lavere enn angitt i analysene. Og motsatt, dersom flere bruker dobbel dose, vil budsjettvirkningene være høyere. I tillegg, hvis noen pasienter har kroppsoverflate over 2 m^2 , vil budsjettkonsekvensene være underestimert.

Eksempelvis, i scenario 1 (syv pasienter pluss én årlig), hvis alle pasientene bruker ett hetteglass per injeksjon, vil budsjettvirkningene kunne bli totalt 10 millioner kroner over fem år. Hvis alle bruker to hetteglass per injeksjon, vil budsjettvirkningene kunne bli totalt 21 millioner kroner over fem år.

Videre, for scenario 2 (25 pasienter pluss én årlig), hvis alle pasientene bruker ett hetteglass per injeksjon, vil budsjettvirkningene kunne bli totalt 31 millioner kroner over fem år. Hvis alle bruker to hetteglass per injeksjon, vil budsjettvirkningene kunne bli totalt 62 millioner kroner over fem år.

Omaaveloksolon (Skyclarys®) er et legemiddel som nylig har fått markedsføringstillatelse for bruk til pasienter med Friedreichs ataksi med alder fra og med 16 år. Dette legemiddelet er under vurdering i Nye metoder (per august 2024). Dersom omaaveloksolon innføres er det rimelig å tro at mange ønsker å bruke dette. Omaaveloksolon vil da trolig brukes i stedet for/i tillegg til IFN γ -1b. Dersom det brukes i stedet for IFN γ -1b vil budsjettvirkningene knyttet til bruk av IFN γ -1b reduseres fra det som er indikert i analysene.

4.2.1 Overensstemmelse med andre helseøkonomiske vurderinger

I vårt systematiske søk fant vi ingen helseøkonomiske vurderinger av IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi.

4.3 Resultatenes betydning for praksis

Ifølge metodeforslaget som oppdraget om denne metodevurderingen er basert på (34), er det et begrenset antall norske pasienter som har fått behandling med IFN γ -1b. Disse pasientene har ifølge forslagsstiller opplevd bedring i nevrologisk funksjon, energinivå og livskvalitet (34). Etter at finansieringsansvaret for IFN γ -1b ble overført til helseforetakene, har imidlertid enkelte pasienter måttet slutte med IFN γ -1b-behandlingen, og dermed opplevd sykdomsforverring (34). Forslagsstiller opplyser videre om at det nå er ulik praksis ved ulike sykehus i Norge med hensyn på forskrivning og finansiering av IFN γ -1b-behandling for denne pasientgruppen, og at det er ønskelig med en samordnet praksis på nasjonalt plan (34).

Det er vanskelig å diskutere resultatenes betydning for praksis, da det begrensede evidensgrunnlaget i denne metodevurderingen gjør det vanskelig å si noe konkret om effekt og sikkerhet av IFN γ -1b-behandling ved Friedreichs ataksi. Dette vanskeligjøres ytterligere ved at Friedreichs ataksi er en ikke-kurativ sykdom hvor alle sykdomsmodifiserende behandlinger hittil har vært ulike legemidler (inkludert IFN γ -1b) brukt utenfor godkjent indikasjon (off-label). I 2024 fikk imidlertid omaaveloksolon markedsføringstillatelse for behandling av Friedreichs ataksi, og er på nåværende tidspunkt eneste godkjente legemiddel for denne indikasjonen. DMP har fått i oppdrag å gjennomføre en metodevurdering på omaaveloksolon basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør eller produsent (ID2024_012). Dette arbeidet er pågående, og estimeres å ferdigstilles i starten av 2025. Således bør en beslutning om off-label behandling med IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi, *ideelt sett* ses i sammenheng med resultatene av metodevurdering om omaaveloksolon (ID2024_012).

4.4 Kunnskapshull

Denne metodevurderingen har hatt til hensikt å undersøke effekt og sikkerhet, samt helseøkonomiske konsekvenser av behandling med IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi. Ettersom vi identifiserte og inkluderte kun én RCT med liten studiepopulasjon, er grunnlaget for å kunne si noe om effekt og sikkerhet vedrørende behandling med IFN γ -1b svært begrenset. Det er med andre ord behov for flere veldesignede RCT-er med større pasientpopulasjon og lenger oppfølgingstid. Det er imidlertid mye som tyder på at det ikke kommer til å komme tilstrekkelig forskning i nær fremtid som vil styrke dokumentasjonsgrunnlaget vesentlig. Det er dyrt og ressurskrevende å gjennomføre store kliniske studier som RCT-er, og ettersom legemidlet IFN γ -1b har gått av patent, vil det ikke være lønnsomt for produsent å finansiere denne type studier. Dette støttes ytterligere av at vi i vår litteratursøk, ikke har identifisert noen pågående kliniske studier som omhandler behandling av Friedreichs ataksi med IFN γ -1b.

5. Konklusjon

Resultatene i denne metodevurderingen gir liten grunn til å tro at IFN γ -1b har gunstig effekt i behandling av Friedreichs ataksi. Ettersom evidensgrunnlaget begrenser seg til én svak studie, er det imidlertid vanskelig å trekke sikre konklusjoner om effekt og sikkerhet. Dette gjør også at denne metodevurderingen per i dag ikke kan konkludere om ressursbruken knyttet til IFN γ -1b står i et rimelig forhold til nytten.

6. Referanser

1. Keita M, McIntyre K, Rodden LN, Schadt K, Lynch DR. Friedreich ataxia: clinical features and new developments. *Neurodegener Dis Manag* 2022;12(5):267-83. DOI: 10.2217/nmt-2022-0011
2. Rufini A, Malisan F, Condo I, Testi R. Drug Repositioning in Friedreich Ataxia. *Front Neurosci* 2022;16:814445. DOI: 10.3389/fnins.2022.814445
3. Opal P, Zoghbi HY. Friedreich ataxia [Nettside]. USA: UpToDate [oppdatert 11.12.2023; lest 17.04.2024]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/friedreich-ataxia?source=mostViewed_widget
4. Williams CT, De Jesus O. Friedreich Ataxia [Nettside]. USA: StatPearls publishing [oppdatert 23.08.2023; lest 17.04.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563199/>
5. Frambu. Beskrivelse av Friedreichs ataksi [Nettside]. Norge: Frambu [oppdatert Oktober 2022; lest 17.04.2024]. Tilgjengelig fra: <https://frambu.no/diagnosebeskrivelse/beskrivelse-av-diagnosen-friedreichs-ataksi/>
6. Cook A, Giunti P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull* 2017;124(1):19-30. DOI: 10.1093/bmb/ldx034
7. Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J Neurochem* 2013;126 Suppl 1:11-20. DOI: 10.1111/jnc.12215
8. European Medicines Agency. Skyclarys [Nettside]. Europa: EMA [lest 19.04.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skyclarys>
9. Nye metoder. Omaveloksolon (Skyclarys) [Nettside]. Norge: Nye metoder [lest 2024]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_012/
10. Bio-Techne. Interferons [Nettside]. USA: R&D Systems Inc, [lest 16.05.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.rndsystems.com/about-us>
11. Clinigen Healthcare B.V. Imukin [Preparatomtale (SPC)]. Norge: Direktoratet for medisinske produkter; 2022. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelsoek.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07918.pdf
12. The EndNote Team. EndNote. EndNote 20 utg. Philadelphia, PA, USA: Clarivate; 2013.
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016;5(1):210. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4
14. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. I: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., red. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Cochrane [lest 30.08.2024]. Tilgjengelig fra: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>
15. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928
16. Lynch DR, Hauser L, McCormick A, Wells M, Dong YN, McCormack S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-gamma 1b in Friedreich Ataxia. *Ann* 2019;6(3):546-53. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.1002/acn3.731>
17. Friedreich's Ataxia Research Alliance. Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS) and Modified FARS (mFARS) [SOP]. USA: Friedreich's Ataxia Research Alliance; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.curefa.org/wp-content/uploads/2024/03/FARS-mFARS-Administration-Instructions.pdf>
18. Fischer JS, Jak AJ, Kniker JE, Rudick RA, Cutter G. Multiple Sclerosis Functional Composite - Administration and scoring manual. USA: National Multiple Sclerosis Society; 2001. Tilgjengelig fra: file:///C:/Users/ingrid.ohm/Downloads/10-2-3-31-msfc_manual_and_forms.pdf
19. Shirley Ryan Ability Lab. Modified Fatigue Impact Scale [Web page]. USA: Shirley Ryan AbilityLab [oppdatert 10.12.2024; lest 04.07.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/modified-fatigue-impact-scale>
<https://www.sralab.org/sites/default/files/2017-06/mfis.pdf>
20. Edemekong PF, Bomgaars DL, Sukumaran S, Schoo C. Activities of Daily Living. USA: StatPearls Publishing LLC; 2023. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470404/>
21. Physiopedia. Activities of Daily Living (ADLs) [Nettside]. Storbritannia: Physiopedia [lest 03.09.2024]. Tilgjengelig fra: https://www.physio-pedia.com/Activities_of_Daily_Living

22. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste: Melding om prioritering. 2016. Meld. St. 34 (2015–2016). Tilgjengelig fra: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>
23. Bråthen G, Innspill fra fagekspert. 11. juni 2024.
24. Nordstrand S, Innspill fra fagekspert. 23. juni 2024.
25. Direktoratet for medisinske produkter. Submission guidelines For Single Technology Assessment of Medicinal Products. 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/legemidler/innsending-av-dokumentasjon/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-metodevurdering-av-legemidler>
26. Sykehusinnkjøp HF, Epostkommunikasjon. 5. april 2024.
27. Felleskatalogen. Imukin [Nettside]. Norge: Felleskatalogen [lest 24.06.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/imukin-clinigen-560039>
28. Statens legemiddelverk. Interferon gamma-1b (Imukin) – Behandling ved Friedreich ataksi [Egnettsvurdering]. Norge: Statens legemiddelverk; Nye mteoder; 2021. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4ad7f1/siteassets/documents/bestillerforum-rhf----innkallinger-og-referater/sakspapirer-bestillerforum-22.11.2021_offentlige.pdf
29. Popperud T, Innspill fra fagekspert. 19. juni 2024.
30. Body Surface Area (BSA): Pediatric Oncall, [lest 23. august]. Kalkulator for kroppsoverflate]. Tilgjengelig fra: <https://www.pediatriconcall.com/calculators/body-surface-area-bsa-calculator>
31. Norsk Helseinformatikk. Percentilskjema [Nettside]. Norge: Norsk Helseinformatikk, [oppdatert 13.05.2023; lest 23.08.2024]. Vekstkurver for jenter 4-19 år, vekstkurve for gutter 4- år.]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/skjema-og-kalkulatorer/skjema/barn/percentilskjema>
32. BSA Calculator – Body Surface Area: Omni Calculator [lest 23. august]. Tilgjengelig fra: <https://www.omnicalculator.com/health/bsa>
33. Reseptregisteret [Internet]. 2021 [cited 2. juli 2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.reseptregisteret.no/>
34. Wedding I, Toft M. Forslag om nasjonal metodevurdering - Interferon gamma-1b (Imukin) ved Friedreich atraksi [Metodeforslag]. Norge: Nye metoder; 2021. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4a70fd/siteassets/documents/forslag/id2021_125-interferon-gamma-1b-imukin-ved-friedreich-ataksi-forslag.pdf
35. Wedding IM, Kroken M, Henriksen SP, Selmer KK, Fiskerstrand T, Knappskog PM, et al. Friedreich ataxia in Norway – an epidemiological, molecular and clinical study. Orphanet Journal of Rare Diseases 2015;10(1):108. DOI: 10.1186/s13023-015-0328-4
36. Jain P, Badgujar L, Spoorendonk J, Buesch K. Clinical evidence of interventions assessed in Friedreich ataxia: a systematic review. Ther Adv Rare Dis 2022;3:26330040221139872. DOI: 10.1177/26330040221139872
37. Seyer L, Greeley N, Foerster D, Strawser C, Gelbard S, Dong Y, et al. Open-label pilot study of interferon gamma-1b in Friedreich ataxia. Acta Neurologica Scandinavica 2015;132(1):7-15. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.1111/ane.12337>
38. Marcotulli C, Fortuni S, Arcuri G, Tomassini B, Leonardi L, Pierelli F, et al. GIFT-1, a phase IIa clinical trial to test the safety and efficacy of IFNgamma administration in FRDA patients. Neurological Sciences 2016;37:361-4. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.1007/s10072-015-2427-3>
39. Vavla M, D'Angelo MG, Arrigoni F, Toschi N, Peruzzo D, ossini S, et al. Safety and efficacy of interferon gamma in friedreich's ataxia. Movement Disorders 2020;35:370-1. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.1002/mds.27979>
40. Yetkin MF, Gultekin M. Efficacy and tolerability of interferon gamma in treatment of friedreich's ataxia: Retrospective study. Noropsikiyatri Arsivi 2020;57:270-3. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.29399/npa.25047>
41. Wyller VB, Jacobsen K, Dahl MB, Nilsen H, Proske S, Horter T, et al. Interferon gamma may improve cardiac function in Friedreich's ataxia cardiomyopathy. International Journal of Cardiology 2016;221:376-8. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.288>
42. Jain P, Badgujar L, Spoorendonk JA, Buesch K. Clinical Efficacy and Safety of Therapeutic Interventions Used in Friedreich Ataxia: A Systematic Review. Value in Health 2022;25:S312-S3. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.147>
43. Tekin HG, Levent E. Neurological Recovery with Interferon-gamma Treatment in Friedreich's Ataxia. J Coll Physicians Surg Pak 2022;32(5):671-3. DOI: doi:<https://dx.doi.org/10.29271/jcpsp.2022.05.671>

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søkestrategi til ID2021 125 Interferon gamma-1b (Imukin) – Friedreichs ataksi

Database: Embase <1974 to 2024 May 03>

Search Date: 06/05/24

Search Strategy:

- 1 Friedreich ataxia/ (5071)
 - 2 (((Friedreich* or Friedrich*) adj3 (ataxia or disease or syndrome)) or (hereditary spinal adj (ataxia or stenosis)) or Spinal heredoataxia or Spinal hereditary ataxia or FRDA).ti, bt, ab, kf. (4613)
 - 3 exp gamma interferon/ (234871)
 - 4 (interferon gamma-1b or 98059-61-1).rn. (577)
 - 5 ((gamma* adj2 (IFN or interferon or rIFN)) or gammaIFN or IFNgamma or natural fibroblast*).ti, bt, ab, kf, du. (192684)
 - 6 (Actimmune* or Immukin* or Imukin* or Imufor*).ti, bt, ab, kf, tn. (418)
 - 7 (1 or 2) and (3 or 4 or 5 or 6) (42)
-

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 03, 2024>

Search Date: 06/05/24

Search Strategy:

- 1 Friedreich Ataxia/ (2838)
 - 2 (((Friedreich* or Friedrich*) adj3 (ataxia or disease or syndrome)) or (hereditary spinal adj (ataxia or stenosis)) or Spinal heredoataxia or Spinal hereditary ataxia or FRDA).ti, bt, ab, kf. (3778)
 - 3 exp Interferon-gamma/ (71973)
 - 4 (interferon gamma-1b or 98059-61-1).rn. (29)
 - 5 ((gamma* adj2 (IFN or interferon or rIFN)) or gammaIFN or IFNgamma or natural fibroblast*).ti, bt, ab, kf, nm. (155394)
 - 6 (Actimmune* or Immukin* or Imukin* or Imufor*).ti, bt, ab, kf, nm. (20)
 - 7 (1 or 2) and (3 or 4 or 5 or 6) (16)
-

Database: Clinicaltrials.gov

Search date: 07.05.24

Searchline:

((Friedreich ataxia OR hereditary spinal ataxia OR hereditary spinal stenosis OR spinal heredoataxia OR spinal hereditary ataxia OR FRDA) AND (interferon gamma OR gamma 1b interferon OR

gammaIFN OR IFNgamma OR gamma-IFN OR gamma-rIFN OR Actimmune OR Immukine OR Imukin OR Imufor))

Number of hits: 6

For search results, click on link:

[Search for: Other terms: \(\(Friedreich ataxia OR hereditary spinal ataxia OR hereditary spinal stenosis OR spinal heredoataxia OR spinal hereditary ataxia OR FRDA\) AND \(interferon gamma OR gamma 1b interferon OR gammaIFN OR IFNgamma OR gamma-IFN OR gamma-rIFN OR Actimmune OR Immukine OR Imukin OR Imufor\)\) | Card Results | ClinicalTrials.gov](#)

Database: WHO ICTRP

Search date: 07.05.24

Search line:

((Friedreich ataxia OR hereditary spinal ataxia OR hereditary spinal stenosis OR spinal heredoataxia OR spinal hereditary ataxia OR FRDA) AND (interferon gamma OR gamma 1b interferon OR gammaIFN OR IFNgamma OR gamma-IFN OR gamma-rIFN OR Actimmune OR Immukine OR Imukin OR Imufor))

Number of hits: 5

For search results, click on link:

[ICTRP Search Portal \(who.int\)](#)

Database: EU Clinical Trials Register

Search date: 07.05.24

Search line: Friedreich Ataxia OR FRDA

Number of hits: 32

For search results, click on link:

[Clinical Trials register - Search for Friedreich ataxia OR FRDA](#)

Database: INAHTA

Search date: 07.05.24

Search line: Friedreich Ataxia

Number of hits: 5

For search results, click on link:

[HTA Database - Search Results \(inahta.org\)](#)

Vedlegg 2: Ekskluderte publikasjoner

Liste over publikasjoner som ble ekskludert etter gjennomlesing i fulltekst, med begrunnelse.

Publikasjoner	Begrunnelse
Marcotulli et al. GIFT-1, a phase IIa clinical trial to test the safety and efficacy of IFNgamma administration in FRDA patients. 2016 (38)	Ikke RCT.
Seyer et al. Open-label pilot study of interferon gamma-1b in Friedreich ataxia. 2015 (37)	Ikke RCT.
Vavla et al. Safety and efficacy of interferon gamma in friedreich's ataxia. 2020 (39)	Ikke RCT.
Wyller et al. Interferon gamma may improve cardiac function in Friedreich's ataxia cardiomyopathy. 2016 (41)	Ikke RCT. Kasusstudie.
Yetkin et al. Efficacy and tolerability of interferon gamma in treatment of friedreich's ataxia: Retrospective study. 2020 (40)	Ikke-RCT. Retrospektiv observasjonsstudie.
Jain et al. Clinical evidence of interventions assessed in Friedreich ataxia: a systematic review. 2022 (36)	Systematisk oversikt. Har ikke identifisert andre relevante RCT-er enn Lynch et al.
Jain et al. Clinical Efficacy and Safety of Therapeutic Interventions Used in Friedreich Ataxia: A Systematic Review. 2022 (42)	Konferanseabstract.
Tekin et al. Neurological Recovery with Interferon-gamma Treatment in Friedreich's Ataxia. 2022 (43)	Ikke-RCT. Kasusstudie.

Vedlegg 3: Inkluderte studier

Lynch et al (16)	Randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-gamma 1b in Friedreich Ataxia	
Forfattere	David R. Lynch, Lauren Hauser, Ashley McCormick, McKenzie Wells, Yi Na Dong, Shana McCormack, Kim Schadt, Susan Perlman, Sub H. Subramony, Katherine D. Mathews, Alicia Brocht, Julie Ball, Renee Perdok, Amy Grahn, Tom Vescio, Jeffrey W. Sherman & Jennifer M. Farmer.	
År	2019	
Tidsskrift	Annals of Clinical and Translational Neurology	
ID nummer	NCT02593773	
Populasjon	Personer med Friedreichs ataksi	
Intervensjon	IFN γ -1b	
Komparator	Placebo	
Utfallsmål	Endring i mFARS score, total FARS, timed 25-foot walk, 9-hole peg test, synstest, frataxinnivå i blod, ADL, livskvalitet,	
Studiedesign	Dobbeltblindet RCT	
Hensikt	Å undersøke effekt av IFN γ -1b i en større populasjon med yngre personer med Friedreichs ataksi.	
Metode	Inkluderte studiedeltakere ble randomisert 1:1 til intervensjonsgruppe eller komparatorgruppe. Studiedeltakerne i intervensjonsgruppen fikk subkutane injeksjoner med IFN γ -1b, tre ganger per uke. I de første fire ukene ble dosen eskalert opp fra 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ til 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. I komparatorgruppe fikk studiedeltakerne placebo i ekvivalente doser og administrasjon som i intervensjonsgruppen. Behandlingen varte i 26 uker. Etter 26 uker fikk studiedeltakerne mulighet til å fortsette med behandlingen i en seks måneders studieutvidelse, frem til IFN γ -1b ble godkjent for behandling av Friedreichs ataksi i USA, eller til utvikling av IFN γ -1b for behandling av Friedreichs ataksi ble avvirket.	
Pasientkarakteristika	IFNγ-1b (n=47)	Placebo (n=45)
Alder (år)	16,5 \pm 4,4	16,1 \pm 3,8
Andel kvinner	55 %	57,8 %
Funksjonsnedsettelse/uførhet (median)	3,0	3,1
Alder ved diagnose (år)	11,9 \pm 4,1	12,2 \pm 4,1
mFARS score	44,4 \pm 11,9	44,1 \pm 10,0
FARS score	55,6 \pm 13,8	55,7 \pm 10,8
ADL score	11,1 \pm 6,3	11,1 \pm 4,3
Timed 25-foot walk ⁻¹ (Sec ⁻¹)	0,111 \pm 0,074	0,118 \pm 0,065
9-hole peg test ⁻¹ (Sec ⁻¹)	0,0190 \pm 0,0065	0,0200 \pm 0,0055
Konklusjon	"This study provides no direct evidence for a beneficial effect of IFN γ -1b in FRDA. The modest stabilization compared to natural history data leaves open the possibility that longer studies may demonstrate benefit."	
ADL: Activity of Daily Living, FRDA: Friedreich's ataxia, mFARS: modifisert Friedreich's ataxia Rating Scale, IFN γ -1b: interferon gamma-1b, n: antall pasienter, RCT: randomisert kontrollert studie		

Vedlegg 4: Logg

Tidsoversikt

LOGG	Dato/saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt / metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.09.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder	22.11.2021*
Forespørsel om rekruttering av brukerrepresentanter sendt fra Direktoratet for medisinske produkter	07.03.2024
Rekruttering av brukerrepresentanter gjennomført	Ikke fått svar
Forespørsel om rekruttering av fageksperter sendt fra Direktoratet for medisinske produkter	01.03.2024
Rekruttering av fageksperter gjennomført	16.05.2024
Utsendelse av epost til fageksperter med spørsmål om PICO	13.05.2024
Svar på epost	24.06.2024
Fastsettelse av PICO og formell oppstart av arbeid	01.07.2024
Rapportutkast til interne fagfeller	28.08.2024
Første rapportutkast sendt til den eksterne arbeidsgruppen	02.09.2024
Rapport ferdigstilt fra Direktoratet for medisinske produkter	30.09.2024
Saksbehandlingstid hos Direktoratet for medisinske produkter (kalenderdager)†	92 dager†
Metodevurdering sendt oppdragsgiver / mottatt av Sekretariatet for nye metoder	30.09.2024

† Regnes fra og med PICOS ble fastsatt

*Oppdraget har blitt liggende i kø hos Direktoratet for medisinske produkter på grunn av følgende grunner:

- Oppdraget omhandlet off-label bruk av IFN γ -1b.
- Firma ville/kunne ikke levere dokumentasjonspakke.
- Statens legemiddelverk (nå DMP) har hatt stor arbeidsbelastning og en lang kø av oppdrag, og har måttet prioritere.
- Statens legemiddelverk (nå DMP) har ikke hatt mulighet til å gjøre eget systematisk søk etter litteratur før overflytting av ansatte fra Folkehelseinstituttet (01.01.2024).