



# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019\_046

Zynteglo som genterapi til  
behandling av betatalassemi

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

27-05-2020

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## ABBREVIATIONS

---

AE	Adverse event
APT	Absolutt prognosetap
ATMP	Advanced therapeutical medicinal product
AUP	Pharmacy retail price
CoViD-19	corona virus disease 2019
DFO	Desferrioxamin
DFP	Deferiprone
DFX	derferasirox
DICE	Discretely integrated condition event
DRG	Diagnose related group
EMA	European Medicines Agency
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GvHD	Graft vs host disease
Hb	Heamoglobin
HLA	human leukocyte antigen
HRQoL	Health-related quality of life
HSC	haematopoietic stem cell
HSCT	haematopoietic stem cell transplantation
ITT	Intention to treat
LIS	Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler
MEA	Managed entry agreement
MVA	Merverdiavgift
NE	Neutrophil engraftment
NoMA	Norwegian Medicines Agency
NOK	Norwegian Kroner
QALY	Quality adjusted life year
RBC	Red blood celles
RWD	Real world data
SAE	Serious adverse event
SC	subcutaneous

## SAMMENDRAG PÅ NORSK

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Zynteglo (autologe CD34+-celler som uttrykker  $\beta$ A-T87Q-globin genen til behandling av transfusjonsavhengig  $\beta$ -talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har  $\beta^0/\beta^0$  genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.

Rapporten er basert på FINOSE-rapporten, hvor relativ effekt, helseøkonomisk modell og ressursbruk er diskutert (vedlegg 1). En analyse med norske kostnader for de viktigste kostnadene og diskontering i følge de norske retningslinjene er blitt gjennomført av Legemiddelverket basert på FINOSE-rapporten, og vil bli diskutert her. Alvorlighet og norske budsjettvirkninger er blitt gjort nasjonalt, og vil også presenteres her.

### Pasientgrunnlag i Norge

Det antas, basert på FINOSE-rapporten, at det er omtrent 10 pasienter i Norge som er kandidater for behandling med Zynteglo i Norge i dag, og at det vil være en ny pasient som kan få behandling hvert 2.-3. år

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ikke- $\beta^0/\beta^0$  transfusjonsavhengig  $\beta$ -talassemi for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 20-24 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Standardbehandlingen for transfusjonsavhengig  $\beta$ -talassemi er livslang, regelmessig transfusjon av røde blodceller. Målet er å opprettholde pre-transfusjonsnivåer av hemoglobin over 9 – 10,5 g/dL. For noen pasienter kan høyere pre-transfusjonsnivåer av hemoglobin være nødvendig på grunn av hjertesykdom eller andre medisinske tilstander.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonen for effekten og sikkerheten til Zynteglo i behandlingen av  $\beta$ -talassemi er basert på:

- to fase 1/2 studier (HGB-204 and HGB-205)
- to pågående fase 3-studier (HGB-207 and HGB-212)
- En langtidsoppfølgingsstudie (LTF-303), alle pasientene som hadde fullført 24 måneders post-Zynteglo-infusjonsbesøket i studiene (HGB-204, HGB-205, HGB-207 and HGB-212) vil bli inkludert.

Firmaet har vist Zynteglos evne til å gi transfusjonuavhengighet eller redusert transfusjonsbehov i tre enarmede studier, hvor de sammenslåtte resultatene viste at 20 av 24 pasienter oppnådde transfusjonsuavhengighet og de fire andre fikk redusert transfusjonsvolum og –frekvens. Ingen resutater for sykdom knyttet til høye jernnivåer eller overlevelse var tilgjengelige grunnet den begrensede oppfølgingstiden i de kliniske studiene.

## Sikkerhet

Genterapi med Zynteglo er en form for autolog stamcelletransplantasjon, og utsetter pasientene for bivirkninger knyttet til Zynteglo, men også bivirkninger knyttet til mobilisering med kolonistimulerende faktor og pleriksafor, og kondisjonering med busulfan. Riskoen knyttet til mobilisering og kondisjonering inkluderer sekundære maligniteter, veno-okklusivsykdom og redusert fertilitet.

## Kostnadseffektivitet

I FINOSE-rapporten ble det presentert to scenarier, med og uten en effekt på overlevelse for Zynteglo. Begge scenarioene vil bli presentert her.

I FINOSE-rapporten ble følgende endringer gjort fra firmaets base-case:

- 15 blodtransfusjoner i året, i stedet for 20 for transfusjonsavhengige pasienter
- Ingen forskjeller i nytte mellom oral og subkutan keleringsterapi
- Fordelingen av oral og subkutan jernkalsium og subkutan ble satt til 50 % av hver, i stedet for 70 % subkutan)
- Ingen forskjell i mortalitet mellom de to behandlingene (scenario 2).

I tillegg til disse endringene, ble følgende endringer gjort i den norske analysen, for å være i tråd med norske retningslinjer og kostnader.

- Både effekt og nytte ble diskontert med 4 % (3 % etter 40 år)
- Kostnader for transfusjon ble satt i følge DRG-kode 816-R (Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer), som gir en kostnad på 3939,50 NOK per transfusjon.
- Prisene for legemidler ble oppdatert med til norske priser, inkludert LIS-priser der disse er tilgjengelige.
- Andre kostnader ble holdt som i den innsendte svenske analysen, siden de antas å være tilstrekkelig like, og hadde liten innvirkning på kostnadseffektiviteten.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse med en antagelse om effekt på overlevelse. Basert på LIS-priser uten mva. Per pasient Diskonterte tall med norske diskonteringsrater .

	Zynteglo	Standard behandling	Forskjell
Totale kostnader	18 171 244	4 205 203	13 966 042
Totale QALYs	18,2	12,8	5,4
Totale leveår	23,0	19,4	3,1
Merkostnad per vunnet QALY			2 599 084
Merkostnad per vunnet leveår			4 571 498

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse uten en antagelse om effekt på overlevelse. Basert på LIS-priser uten mva. Per pasient Diskonterte tall med norske diskonteringsrater .

	Zynteglo	Standard behandling	Forskjell
Totale kostnader	18 340 155	5 332 067	13 008 008
Totale QALYs	19,2	15,3	4,0
Totale leveår	24,6	24,6	0
Merkostnad per vunnet QALY			3 289 479
Merkostnad per vunnet leveår			NA

Merkostnad for Zynteglo sammenliknet med standardbehandling ved å bruke LIS-priser for alle legemidler i analysen er:

2,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

4,6 millioner NOK per vunnet leveår.

Dersom en bruker de samme antagelsene som over, men ikke antar at Zynteglo har en effekt på overlevelse, blir merkostnaden for Zynteglo, sammenliknet med standardbehandling:

3,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Bluebirds base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra firmaets analyse med 4 % diskontering

	Zynteglo	Standard behandling	Forskjell
Totale kostnader	18 313 914	6 101 748	12 212 166
Totale QALYs	18,03	11,57	6,5
Totale leveår	23,00	19,9	3,1
Merkostnad per vunnet QALY			1 890 106
Merkostnad per vunnet leveår			3 997 403

**Budsjettkonsekvenser**

Basert på antagelsene fra FINOSE-rapporten, antas det at det omtrent 10 norske pasienter som vil få Zynteglo initielt, noe som gir en legemiddelkostnad på omtrent 170 millioner for disse pasientene. Kostnaden kan bli spredt over flere år, avhengig av hvor mange pasienter som behandles per år. Når disse pasientene er behandlet, antas det omtrent 1 ny pasient hvert annet til tredje år, noe som gir en årlig gjennomsnittlig legemiddelkostnad på 6-9 millioner.

En vellykket behandling med Zynteglo vil gi en innsparing på omtrent 200 000 kroner i året for hver pasient.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

For mer detaljer, se FINOSE-rapporten.

**Legemiddelverkets vurdering**

Basert på Legemiddelverkets, og FINOSEs, hovedanalyse er ICER mellom 2,6 millioner og 3,3 millioner NOK/QALY. Nyttien av Zynteglo er basert på antagelsen om at komplikasjonene knyttet til høye jernnivåer blir redusert. Selv om den innsendte dokumentasjonen viser at de fleste pasientene som blir behandlet med Zynteglo oppnår trasfusjonsuavhengighet, er data på langtidseffekt inkludert langtidsoverlevelse få, eller manglende. På grunn av dette presenteres det scenarier med og uten overlevelsesgevinst. Alle konklusjoner i denne rapporten er meget usikre, og det ville være nyttig å samle inn mer dokumentasjon dersom produktet brukes i klinisk praksis.

Basert på antagelsene i analysen er det absolutte prognosetapet mellom 20 og 24,4 QALY, og legemiddelkostnaden vil være omtrent 170 millioner for å behandle de pasientene som er aktuelle for behandling i dag.

## SUMMARY IN ENGLISH

---

### Scope

This assessment regards the use of Zynteglo (autologous CD34+ cells encoding  $\beta$ A-T87Q-globin gene) for the treatment of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) in patients over 12 years of age who do not have a  $\beta^0/\beta^0$  genotype and for whom haematopoietic stem cell (HSC) transplantation is appropriate but a human leukocyte antigen (HLA)-matched related HSC donor is not available.

It is based on the corresponding FINOSE-report, where the relative effectiveness and the health economic model, and resource use is discussed, please see Appendix 1. An analysis with Norwegian costs for the most important cost items and discounting according to the Norwegian guidelines has been performed by NoMA based on the FINOSE-report and will be presented here. This report also includes a discussion of severity (absolute shortfall) and budget consequences have been performed nationally.

### Patient number in Norway

Based on the FINOSE-report, there are about 10 patients today who are eligible for treatment with Zynteglo. It is assumed that there will be one new patient eligible for treatment in Norway every second to third year.

### Severity and absolute shortfall

The absolute shortfall may affect whether the costs are considered to be in a reasonable relationship to the utility of the treatment. NoMA has calculated the average absolute shortfall in a patient with non- $\beta^0/\beta^0$  transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia according to the submitted clinical studies to be about 24 QALYs if one assumes an effect on mortality, and 20 QALYs, if one does not.

Please see Appendix 2 for a more detailed discussion

### Treatment in Norwegian clinical practice

The standard treatment of TDT is lifelong regular RBC transfusions, usually given every two to five weeks. The goal is to maintain pre-transfusion haemoglobin (Hb) level above 9-10.5 g/dL. For some patients a higher pre-transfusion Hb level may be appropriate due to heart disease or other medical conditions.

### Effectiveness documentation

The evidence on the safety and efficacy of Zynteglo in the treatment of TDT is based on

- two phase 1/2 trials (HGB-204 and HGB-205) [17, 18]
- two ongoing phase 3 trials (HGB-207 and HGB-212) [19-21]
- long term follow-up study (LTF-303), where all subjects who have completed their month 24 post-Zynteglo-infusion-visit in the trials (HGB-204, HGB-205, HGB-207 and HGB-212) will be enrolled (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02633943).

The company has demonstrated Zynteglo's benefits on transfusion independence/reduction in three single arm studies, where pooled results showed that 20 out of 24 treated patients achieved transfusion



independence and the remaining four patients had reduction in both transfusion volume and frequency. No results on iron related morbidity and survival are available due to the limited follow-up time in clinical trials.

### **Safety**

Gene therapy with Zynteglo represents an autologous HSCT and exposes patients to adverse events related to Zynteglo but also to adverse events related to mobilisations with G-CSF and plerixafor and conditioning with busulfan. The risks associated with mobilisation and conditioning include secondary malignancies, VOD and impairment of fertility.

### **Cost-effectiveness**

The FINOSE report contained two scenarios with and without an effect on survival by Zynteglo. Both scenarios will be presented.

In the FINOSE-report, the following changes were made from the company base case:

- 15 blood transfusions a year (instead of 20) for transfusion dependent patients
- No difference in utility between oral and SC iron chelation therapy
- Distribution of oral iron chelation 50 %, subcutaneous iron chelation 50 % (instead of 70 % on SC treatment)
- No difference in mortality between the two comparative treatment arms (scenario 2)

In addition to the changes, the following changes were implemented in the Norwegian analysis in order to comply with the Norwegian guidelines and costs.

- Discounting 4 % for both efficacy and costs (3 % after 40 years)
- Costs for transfusion is set at according to the DRG-kode 816R (Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer), which gives a cost of NOK 3939.50 per transfusion.
- Prices for pharmaceuticals have been updated to Norwegian prices (AUP), including discounts (LIS-prices) for products where these are available.
- The other costs are kept as in the Swedish analysis, as there are assumed to be similar, and not likely to impact the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) or conclusion of the analysis.

The results, in the scenario considered most likely by NoMA is shown below:

Table 1 Results from NoMAs main analysis. Based on LIS-prices without VAT. All results are per patient and discounted at 4 %, with 3 % after 40 years in a scenario where there is an assumption of an effect on survival (FINOSE-scenario 1)

	Zynteglo	Standard treatment (lifelong blood transfusions and chelation therapy)	Difference
Total costs (NOK)	18 171 244	4 205 203	13 966 042
Totale QALYs	18,2	12,8	5,4
Totale life years	23,0	19,4	3,1
Incremental cost (NOK) per QALY gained			2 599 084
Incremental cost (NOK) per life year gained			4 571 498

Table 2 Results from NoMAs main analysis. Based on LIS-prices without VAT. All results are per patient and discounted at 4 %, with 3 % after 40 years in a scenario where there is an assumption of no effect on survival (FINOSE-scenario 2)

	Zynteglo	Standard treatment (lifelong blood transfusions and chelation therapy)	Difference
Total costs (NOK)	18 340 155	5 332 067	13 008 008
Totale QALYs	19,2	15,3	4,0
Totale life years	24,6	24,6	0
Incremental cost (NOK) per QALY gained			3 289 479
Incremental cost (NOK) per life year gained			NA

The added costs of using Zynteglo compared to life long blood transfusions and chelation therapy, when assuming that the treatment have an effect on the survival of the patients, are:

2,6 million NOK per quality adjusted life year (QALY) gained.

4,6 million NOK per life year gained.

When prices of pharmaceuticals are based on available LIS prices the ICER is estimated to 2,6 million NOK per QALY gained, and 4,6 million NOK per life year gained.

Using the same assumptions, except that one does not assume an effect on the survival of the patient, the added costs of Zynteglo compared to life long blood transfusions and chelation therapy are:

3,3 million NOK per gained quality adjusted life year (QALY).

The base case analysis from Bluebird differs from the one NoMA and FINOSE finds most probable. The results from the basecase submitted by Bluebird are shown below:

*Table 3 Results from Bluebird's base case with 4 % discounting. Based on maximum retail prices without VAT. All results are per patient and discounted.*

	Zynteglo	Standard treatment (lifelong blood transfusions and chelation therapy)	Difference
Total costs (NOK)	18 313 914	6 101 748	12 212 166
Totale QALYs	18,03	11,57	6,5
Totale life years	23,00	19,9	3,1
Incremental cost (NOK) per QALY gained			1 890 106
Incremental cost (NOK) per life year gained			3 997 403

### Budgetary consequences

Based on assumptions presented in the FINOSE-report, it is assumed that there are about 10 patients in Norway who are likely to receive Zynteglo, giving a budget impact of about 170 million NOK for these patients. This cost might be distributed over several years, depending the rate of treatment. Once these

patients are treated, it is assumed that there will be about 1 new patient every 2-3 years, giving a budget impact of about 6-9 million per year on average, once the initial patients are treated.

Successful treatment with Zynteglo will save costs of about 200 000 NOK per patient per year for other treatment.

Please see the FINOSE-report for a discussion on patient numbers and details on the budget calculations.

### **NoMA-assessment**

Based on the FINOSE base case, the ICER is between 2,6 million and 3,3 million NOK. The benefits of Zynteglo are based on the assumption that complications associated with high iron levels are reduced. While the submitted documentation shows that most patients treated with Zynteglo achieve transfusion independence, the data on the long term effects, including long term survival, are scarce or missing. For this reason, two scenarios were presented, with and without a survival gain. All the conclusion are also considered highly uncertain, and it would be useful to gather more evidence while the product is being used.

Based on the assumption in the analysis, the absolute shortfall is between 20 and 24,4 QALYs, and the budget impact of treating the current patients in Norway would be around 170 million NOK.

Norwegian Medicines Agency, XX-05-2020

Elisabeth Bryn  
Head of unit

Bjørn Oddvar Strøm

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2019_046 Zynteglo som genterapi til behandling av betatalassemi
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Bluebird Bio
<b>Preparat:</b>	Zynteglo
<b>Virkestoff:</b>	Autologe CD34+ celler som koder for $\beta^A$ -T87Q-globin genet
<b>Indikasjon:</b>	Zynteglo er indisert for behandling av pasienter fra 12 år og oppover med transfusjonsavhengig $\beta$ -talassemi (TDT) som ikke har en $\beta^0/\beta^0$ genotype og som er egnet for hematopoietisk stamcelletransplantasjon, men hvor en human leukocyttantigen (HLA)-match med beslektet hematopoietisk stamcelle (HSC)-donor ikke er tilgjengelig
<b>ATC-nr:</b>	B06
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-11-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-11-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	05-06-2019
Rapport ferdigstilt:	11-05-2020 (FINOSE) 27-05-2020 (nasjonal del)
Saksbehandlingstid:	181 dager for ferdigstilling av FINOSE-rapporten, og 196 til ferdigstilling av nasjonal del av rapporten.
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm Effekt og modell ble utredet i samarbeid med TLV (Sverige) og FIMEA (Finland) via FINOSE, se vedlagt rapport.
Kliniske eksperter:	Se rapport fra FINOSE
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## **APPENDIKS 1 FINOSE-REPORT**

---

Please see attached report

## APPENDIX 2: ABSOLUTE SHORTFALL

---

In order to describe disease severity, NoMA has quantified the severity of transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia (TDT) in patients over 12 years of age who do not have a  $\beta^0/\beta^0$  genotype and for whom haematopoietic stem cell (HSC) transplantation is appropriate but a human leukocyte antigen (HLA)-matched related HSC donor is not available, using absolute shortfall. Absolute shortfall is the number of future quality-adjusted life years (QALYs) an average patient in the patient group will lose because of his/her disease, compared to the average in the population of the same age. Absolute shortfall is the same as the reduction in expected future QALYs without the treatment under consideration.

As for the other scenarios, we present the absolute shortfall both with and without an assumption about the effect on mortality. The expected remaining QALY for patients with the disease is based on undiscounted results from the health economic model.

The calculation of absolute shortfall is done in stages:

- 1) The mean age at start of treatment for the relevant Norwegian patient group which is being considered for the new treatment is defined. We refer to the age as A. The average age of patients in the submittend analysis was 20 years.
- 2) The number of remaining QALYs (undiscounted) for an average person from the general population with the age A is estimated. We refer to this as  $QALY_{SA}$ . We use mortality data for the Norwegian population from Statistics Norway in calculating expected remaining lifetime at different ages. This is combined with age-specific quality of life data to calculate quality adjusted remaining lifetime for different ages. Pending reliable Norwegian figures, we use Swedish age-specific quality of life data, with value sets based on UK general population available for EQ-5D, based on Sun et al (2) and Burstrøm et al (1). See table below.
- 3) The prognosis for the relevant Norwegian patient group is calculated. The prognosis is the average number of remaining QALYs (undiscounted) for the patient group with the current standard treatment. We refer to this as  $P_A$ . We calculate the prognosis from the number of QALYs the patients can expect with the comparator treatment in the health economic analysis.
- 4) The absolute shortfall (AS) is the difference between the estimated number of remaining QALYs for the general population at the same age (point 2) and the expected number of remaining QALYs for the patient group with the comparator treatment (point 3).
- 5) Absolute shortfall (AS) =  $QALY_{SA} - P_A$

Table 4. Absolute shortfall for patients with beta-thalassemia, if one assumes that the treatment will affect mortality

Average age of patients likely to be treated with Zynteglo, Age	20
Remaining expected QALYs for general population without the disease, $QALY_{S_A}$	51,6
Expected remaining QALYs for patients with the disease treated with standard treatment, $P_A$	27,2
Lost QALYs due to disease (absolute shortfall), AS	24,4

Table 5. Absolute shortfall for patients with beta-thalassemia, if one assumes that the treatment will not affect mortality

Average age of patients likely to be treated with Zynteglo, Age	20
Remaining expected QALYs for general population without the disease, $QALY_{S_A}$	51,6
Expected remaining QALYs for patients with the disease treated with standard treatment, $P_A$	31,3
Lost QALYs due to disease (absolute shortfall), AS	20,3

### Expected remaining QALYs in the general population

Table below shows the expected remaining QALYs and health state utility values (HSUV) respectively, by age for the general population. Expected remaining QALYs are based on mortality data for the Norwegian population from Statistics Norway and the age-specific HSUV in the right hand column.

Pending reliable Norwegian figures, the HSUV from two Swedish studies have been used (1,2). In the studies, Swedish age-specific quality of life data is combined with British population-based EQ-5D value-setting tariffs (3).

Table Expected remaining QALYs and HSUV in the general population



Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

1. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research. 2001;10(7):621-35.

2. Sun S, Irestig R, Burström B, Beijer U, Burström K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scandinavian journal of public health. 2012;40(2):115-25.

3. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997:1095-108.

## VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

---

De hälsoekonomiska resultaten skiljer sig åt mellan NoMA och de som presenteras i FINOSE-rapporten. Det beror framförallt på två förändringar: (1) kostnaden för blodtransfusioner och (2) annan diskonteringsränta.

I FINOSE-ansökan hämtade vi kostnaden för blodtransfusioner för  $\beta$ -talassemi från KPP-databasen (kostnad per patient). Troligtvis bli det mer korrekt att använda den kostnaden specifikt för  $\beta$ -talassemi-patienter istället för en DRG-kod för blodtransfusion som är mer ospecifik för vilken sjukdom det handlar om. Den finns således en risk att kostnaderna underskattas i NoMA:s analys.

Diskonteringsräntan skiljer sig åt mellan de nordiska länderna. En högre diskonteringsränta i Norge ger framförallt lägre kostnader i den jämförande behandlingsarmen med transfusioner och järnkellerare. Det vore bra att förklara effekten av den ändrade diskonteringsräntan, eftersom det påverkar kostnadseffektivitetskvoten avsevärt i jämförelse mot det som presenteras i FINOSE-rapporten.

Diskonteringsräntan har för övrigt stor påverkan på de hälsoekonomiska resultaten, både i FINOSE:s och NoMA:s analyser. Det är till nackdel för behandlingsarmen med Zynteglo, där de initiala kostnaderna är höga och framtida kostnader mycket små, när den jämförs med livslång behandling med transfusioner och läkemedel för att avlägsna järnöverskottet. I praktiken innebär detta att endast effekten och inte kostnaden för Zynteglo diskonteras. Det vore önskvärt att NoMA även inkluderar de odiskonterade kostnaderna i sina tabeller för att visa effekten av diskontering av kostnader. I FINOSE-rapporten anges till exempel att ränta tillkommer på kostnaderna i jämförelsearmen.

Det kan finnas anledning att diskutera hur diskonteringsräntan ska användas i framtida fall, när till exempel engångsbehandling med genterapi ställs mot ett alternativ som behövs varje år under resten av livet.

Den avslutande kommentaren gäller kostnaden på 200.000 NOK per år för behandlingsalternativet till Zynteglo. Det kan vara nödvändigt att säga att det handlar om transfusioner och järnbehandling, men att det inte inkluderar kostnader för krävande monitorering av patienter med transfusionsberoende  $\beta$ -talassemi (se Cappellini et al. Thalassaemia International Federation. 3rd ed. 2014) och eventuella komplikationer associerade med sjukdomen.