



AALBORG UNIVERSITY
STUDENT REPORT

Cost-utility analyse af Spinraza til behandling af spinal muskelatrofi type 3 sammenlignet med Best Stand of Care i Danmark

Udført af gruppe 9045
Medical Market Access 4. semester
Speciale – Aalborg Universitet
Efteråret 2021



AALBORG UNIVERSITY
STUDENT REPORT

**Department of Health Science and
Technology**

Niels Jernes Vej 12, 5A DK-9220 Aalborg Ø
<http://www.hst.aau.dk/>

Titel:

Cost-utility analyse af Spinraza til
behandling af spinal muskelatrofi
type 3 sammenlignet med Best
Standard of Care i Danmark

Projektperiode:

Efteråret 2021

Projektgruppe:

9046

Gruppemedlem:

Anne Sofie Klit Jensen

Vejleder:

Matilde Slot

Side antal: 41

Bilag: 46

Afleveringsdato: 21/12 2021

Abstrakt:

Formål: Formålet med dette projekt er at undersøge omkostningseffektiviteten af Spinraza ved behandling af patienter spinal muskelatrofi (SMA) type 3 sammenlignet med Best Standard of Care (BSC) i Danmark.

Metode: Der er konstrueret en Markov model til at estimerer omkostninger og effekter forbundet med to behandlingsstrategier: Spinraza og BSC. Der er anvendt en livslang tidshorisont med et begrænset samfundsperspektiv. Modelstrukturen, omkostninger og effekter er baseret på en systematisk litteratursøgning. Fordi type 3 er en sjælden sygdom og Spinraza er et orphan drug er evidensen suppleret af en række antagelser.

Resultater: Analysen viser, at der forbundet en høj omkostning for 'Spinraza-alternativet' på 45.699.163,02 DKK. Omkostningen per inkrementel QALY producerede ved behandling med Spinraza er 3.952.419,64. Der er forbundet en del usikkerhed med resultatet, grundet mængden af antagelser.

Diskussion: Projektet er det første til at lave en sundhedsøkonomisk evaluering af Spinraza sammenlignet med BSC i Danmark. Det er også den første økonomiske opgørelse af BSC i Danmark. Metoden er anvendt i en række lignende studier, hvoraf nogle har været beslutningsgrundlag for implementering af Spinraza i andre lande. Til sidste er der diskuteret fremtidig forskning og udfordringer ved at indsamle data om orphan drugs og sjældne sygdomme

Konklusion: En ICER kan i Danmark ikke vurderes som værende omkostningseffektivt, da der ikke eksisteres en fastsat tærskelværdi. Sammenlignes resultatet med kendte tærskelværdier fra England vurderes Spinraza som værende ikke omkostningseffektiv.

Forord

Dette speciale er udarbejdet af gruppe 9046, ved Medicin med Industriel Specialisering, Medical Market Access ved Aalborg Universitet i efteråret 2021.

Rapporten er opbygget i følgende afsnit: Introduktion, baggrundsinformation, formål, metoden, resultater, resultatanalyse, diskussion og konklusion. Supplerende data er henvist til specifikke bilagsnumre, som alle findes sidst i rapporten.

Rapporten er specifikt rettet mod individer, fagpersoner og beslutningstagere med en interesse eller direkte involvering i økonomisk evaluering af orphan drugs; politisk interesserede individer og fagpersoner inden for prioritering i sundhedsvæsenet, forvaltning af samfundets og sundhedssektorens midler.

Der skal lyde en stor tak til projektets vejleder, Matilde Slot, for hendes professionelle vejledning, rådgivning og sparring under hele processen.

Ydermere skal det lyde en tak til Lærke Dalsgaard, familie og venner for støtte og opbakning i en udfordrende tid under COVID-19 pandemien.

Aalborg Universitet, 21 december, 2021

Anne Sofie Klit Jensen

Anne Sofie Klit Jensen

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion	5
2. Baggrundsinformation	6
3. Problemformulering	8
4. Metode	9
4.1 Markov model	9
4.2 Litteratursøgning	16
4.3 Nytteværdier	18
4.4 Sandsynligheder	19
4.5 Estimering af omkostninger og ressourceforbrug	21
4.6 Antagelser	28
4.7 Følsomhedsanalyser	28
4.8 Probabilistisk følsomhedsanalyse	30
5. Resultater	32
5.1 Base-case-resultat	32
5.2 Følsomhedsanalyser	32
6. Resultatanalyse	39
7. Diskussion	41
7.1 Projektets fund	41
7.2 Styrker og svagheder ved projektet	41
7.3 Styrker og svagheder i relation til andre studier og diskussion af vigtige forskelle i resultatet	43
7.4 Projektets betydning: Mulige forklaringer og betydning for klinikere og beslutningstagere	44
7.5 Ubesvarede spørgsmål og fremtidig forskning	45
8. Konklusion	46
9. Referencer	47
10. Bilag	55
10.1 Markov model	55
10.2 Alder, cyklusnummer og dødelighed	57
10.3 Litteratursøgning	60
10.4 Transitionssandsynligheder for 'BSC-alternativet'	70

10.5	<i>DRG-takster for administration af Spinraza på hospitaler</i>	71
10.6	<i>Skoliose operation.....</i>	72
10.7	<i>Kontroller</i>	75
10.8	<i>Forbrug af ydelser</i>	76
10.9	<i>Hjælpermiddelomkostninger.....</i>	78
10.10	<i>Omkostninger forbundet med medicinforbrug (ekskl. Spinraza)</i>	80
10.11	<i>Lønninger til fagpersonale</i>	82
10.12	<i>Antagelser</i>	85
10.13	<i>Sensitivitetsanalyser</i>	89
10.14	<i>Engelsk abstrakt.....</i>	90

1. Introduktion

Sjældne sygdomme er et vigtigt problem for folkesundheden og præsenterer en udfordring for det medicinske samfund både på grund af kompleksiteten af sjældne sygdomme men også på grund af manglende viden om sygdommene og deres naturlige forløb (1,2). Udvikling af behandlinger er derfor en udfordring for medicinalindustrien, fordi det kræver større investeringer, og på grund af den ringe sandsynlighed for at afkastet er tilstrækkeligt til at dække investeringen i udviklingen.

For at øge incitamentet til udvikling af behandlinger til sjældne sygdomme udformede USA en medicinallovgivning i 1983 kaldet *the Orphan Drug Act*. I få tilfælde har lignende lovgivninger påvirket medicinalindustrien i samme grad som *the Orphan Drug Act*. I perioden fra 1983 til 2017 blev der givet orphan drug status til 575 lægemidler til behandling af sjældne sygdomme.

I 2000 valgte Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) at udforme en lignende lovgivning, *the Orphan Drug Regulation* (3,4). Lovgivningen bevilliger orphan drug-status til lægemidler, som er de første til behandling af en sjælden sygdom, eller hvis afkastet ikke forventes at dække investeringen (4,5). EMA definerer en sjældne sygdom som en prævalens på under fem patienter per 10.000 borgere (4). I Danmark ligger prævalensen lavere på et til to, eller færre, tilfælde ud af 10.000 borgere eller højst en maksimal patientpopulation på 500 - 1.000 patienter (6).

Spinal muskeltrofik (SMA) falder i Danmark ind under kategorien sjældne sygdomme med en prævalens på en til to per 10.000. Sygdommen er kendetegnet ved blandt andet tab af gangfunktion hos patienterne. I 2017 kom den første medicinske behandling af SMA i form af lægemidlet Spinraza. Men i Danmark er det ikke alle SMA-patienter, som tilbydes behandling. Sygdommen er opdelt i fem subtyper som et forsøg på at homogenisere en meget heterogen sygdom (7,8). Typerne kaldes 0-4 baseret på blandt andet alvorlighed og debuttidspunkt. Type 0 er den alvorligste og 4 den mindst alvorlige, hvoraf type 3 og 4 ikke tilbydes behandling.

Spinraza er blevet afvist fire gange som behandling til type 3 og 4, hvor Medicinrådet har begrundet beslutningen med en kombination af høj pris, lav evidens for effekten af Spinraza og en budgetkonsekvensanalyse fra Amgros (9-21).

2. Baggrundsinformation

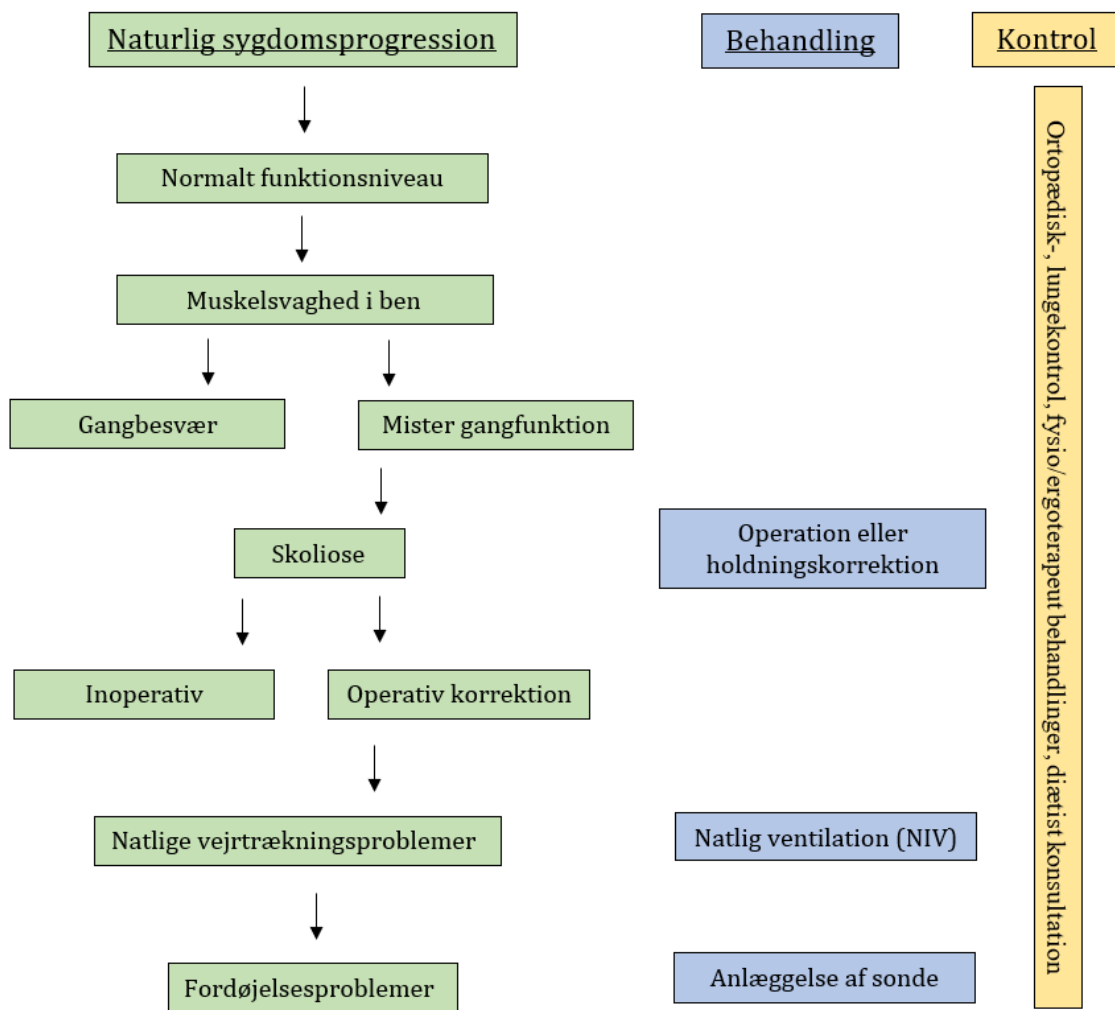
SMA type 3 (herefter benævnt type 3) patienter oplever symptomer mellem to og 18-årsalderen, hvor gennemsnitsdebutalderen er fire år (22). Typens karakteristika er gradvis tab af gangfunktion, hvor 80% ender i kørestol (23,24). De resterende patienter har en mindre grad af påvirkning, men vil afhænge af hjælpemidler i dagligdagen (25). Men sygdommen er ikke livsforkortende, og patienterne har normal kognitiv funktion (26). I Figur 2.1 er sygdomsprogressionen vist.

Komorbiditeter kommer som følge af svækkelse af muskulaturen og medfører skævryg (skoliose), træthed (fatigue), respirations- og ernæringsproblemer (23,27,28).

Skoliose udvikles hos 80% af patienterne fra de er ti til 42 år, heraf sker 46% af tilfældene inden patienten er fyldt 20 år (23,27,29). Her er skoliose udtalt i en sådan grad, at det skal operativt korrigeres (23). Udvikles skoliose efter 20-årsalderen, opereres patienten ikke, men ryggens position støttes ved eksempelvis et korset (23,27).

Respirations- og ernæringsproblemer indtræffer mellem 50-69 årsalderen hos henholdsvis 12% og 2,9%. Respiratoriske symptomer er natlig hypoventilation, som behandles med en ikke-invasiv ventilationsteknik, hvor der anvendes en maske til at presse luften ned i lungerne. Typisk er det disse patienter, som udvikler ernæringsproblemer i form af behov for sondemad (23,27).

Behandlingen, som tilbydes type 3-patienter i Danmark, er Best Standard of Care (BSC), som er en ikke-medicinsk, tværfaglig forbyggende og palliativ behandlingsstrategi baseret på internationale guidelines og skandinaviske erfaringer (30). Det bedste redskab i behandlingen er forebyggelse for at langtidssikre livskvalitet, forsinke sygdomsprogression og reducere komplikationer. Det er derfor vigtigt at monitorere sygdommen tæt for at tilpasse og igangsætte nye tiltag, hvis sygdommen progredierer. Hertil anvendes kontroller ved fysio- og ergoterapeuter, diætister, ortopæd- og lungespecialister (30–33). I Figur 2.1 er der vist sygdomsprogression, komplikationer, behandling og kontroller forbundet med type 3.



Figur 2.1: Oversigtsfigur over den normale sygdomsprogression for type 3-patienter. Der er angivet hvilke tilstande, som kræver behandling samt faste årlige kontroller.

3. Problemformulering

Gennemsnitspris for orphan drugs i USA 2017 var 1.231.725 DKK per patient per år (34). Med apotekerne indkøbspris på 557.926,97 DKK for Spinraza er omkostningen for år ét godt 3.3 millioner DKK og de efterfølgende år knap 1.7 millioner DKK per år ligger Spinraza forholdsvis højt (21).

Amgros' tidligere evalueringer af Spinraza har bestået af budgetkonsekvensanalyser (35). Til dato er der ikke udført en sundhedsøkonomisk evaluering af Spinraza på type 3 sammenlignet med BSC i Danmark. Det er derfor dette projekts formål at

undersøge omkostningseffektiviteten af Spinraza ved en beslutningsanalyse ved at sammenligne Spinraza med BSC til behandling af type 3 patienter i Danmark

Dette vil blive undersøgt ved en beslutningsmodel i form af en Markov model. Modellen vil opstille to behandlingsstrategier: 'BSC-alternativet' og 'Spinraza-alternativet'. Modellen vil have en livslang tidshorisont set ud fra et begrænset samfundsperspektiv og anvende QALY til at opgøre effekten af alternativerne.

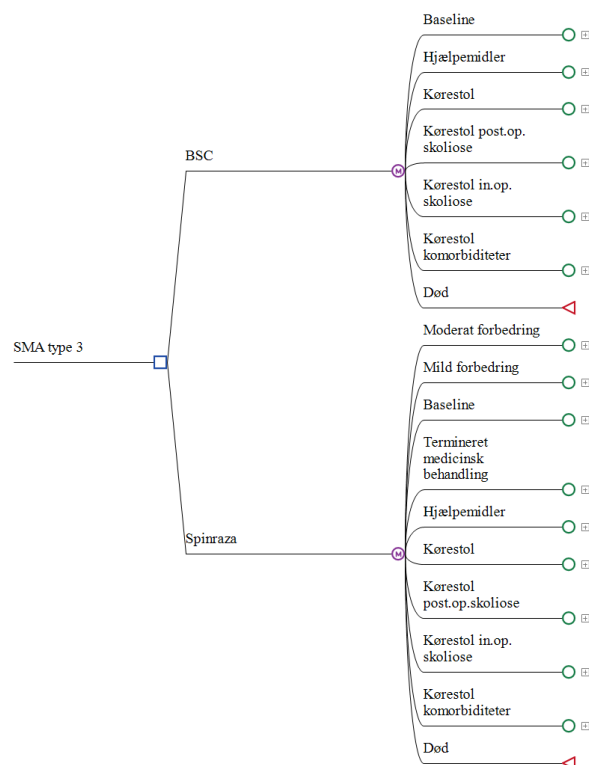
4. Metode

I det følgende afsnit vil den anvendte metode blive beskrevet. Først vil der være en præsentation af Markov modellens struktur for begge alternativer. På baggrund af dette er der udarbejdet en litteratursøgning til at identificere modellens inputparametre. Til sidst vil inputparametrene blive beskrevet i rækkefølgen: nytteværdier, sandsynligheder og omkostninger.

4.1 Markov model

4.1.1 Modelstruktur

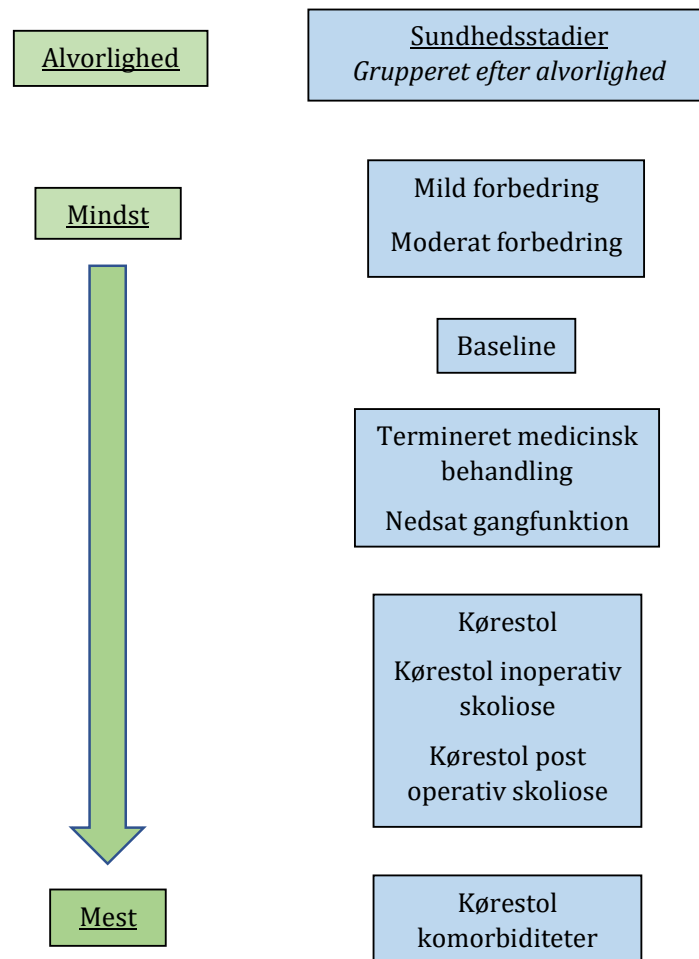
Markov modellen er udført i TreeAge Pro Healthcare 2021. Startalderen for populationen er 4 år, som er den gennemsnitlige debutalder (22). Sundhedsstadier og transitioner er baseret på patienternes fysiske funktionsniveau som eksempelvis at kunne gå selv eller at sidde i kørestol. En forsimplet udgave af modellen er vist i Figur 4.1, og hele modellen kan ses i bilag 10.1.



Figur 4.1: Forsimplet udgave af modellen. Her vises beslutningsknuden, Markov knuden, chanceknuder og terminalknuder. Til højre for chanceknuden er alternativet angivet, hvorefter der ses Markov knuden, hvorfra sundhedsstadierne afgår. Kørestol post.op.skoliose = Kørestolsbrugere efter operativ skoliose; Kørestol in.op skoliose = Kørestolsbrugere med inoperativ skoliose.

Beslutningsknuden opdeler modellen i de to behandlingsstrategier: 'BSC-alternativ' og 'Spinraza-alternativ'. Herefter findes Markov knuden, hvor de første grene angives som sundhedsstadier, og grene, som afgår herfra, betegnes sundhedstilstande (se bilag 10.1).

Funktionsniveauet i de forskellige sundhedsstadier repræsenterer alvorligheden af det givne stadie. I Figur 4.2 er sundhedsstadierne rangeret efter alvorlighed fra mindst til mest. De sundhedsstadier i samme boks anses som værende ligestillede.



Figur 4.2: Rangering af sundhedsstadier baseret på alvorlighed. Sundhedsstadier som findes i samme boks anses som havde ens alvorlighedsgrad

Ud fra de tilgængelige data om sygdomsprogression og dertilhørende sundhedstilstande, er cykluslængden valgt til et år.

Der er anvendt half-cycle-korrektion (HCC) i modellen. HCC er ikke applikeret til omkostninger og effekter i cyklus 0, da det vil underestimere omkostningerne og effekterne for år et.

Omkostninger og effekter diskonteres ved gældende diskonteringsrente fra Finansministeriet (36). Renten er differentieret i tre baseret på tid som vist i Tabel 4.1 (37). Cyklus 0 er svarende til år 1 og diskonteres ikke. Cyklus 1 og de efterfølgende cykler diskonteres ved renten angivet i Tabel 4.1.

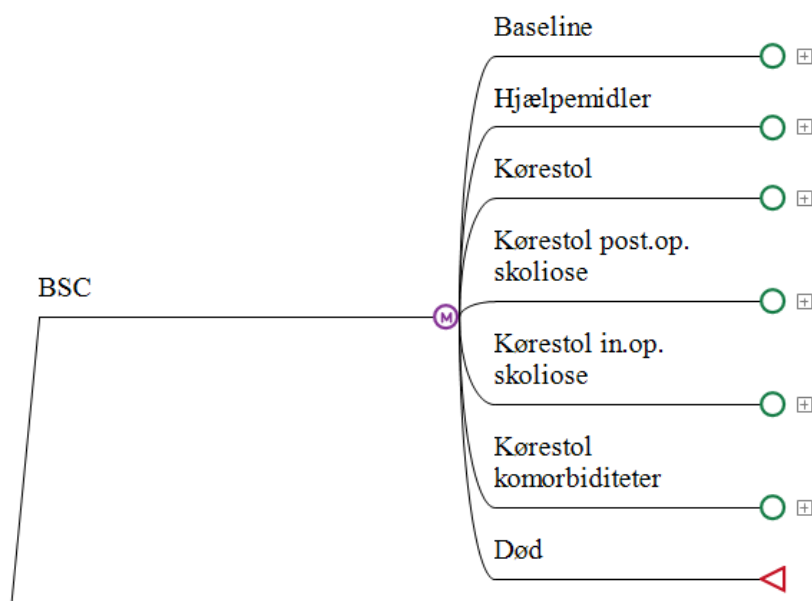
År	1 – 35 år	36 – 70 år	> 70 år
Diskonteringsrate	3,5%	2,5%	1,5%
Applikeret cyklus	1 – 34	35 – 69	70 – 100

Tabel 4.1: Oversigt over diskonteringsrate i forhold til tidsperioden (37).

4.1.2 'BCS-alternativet'

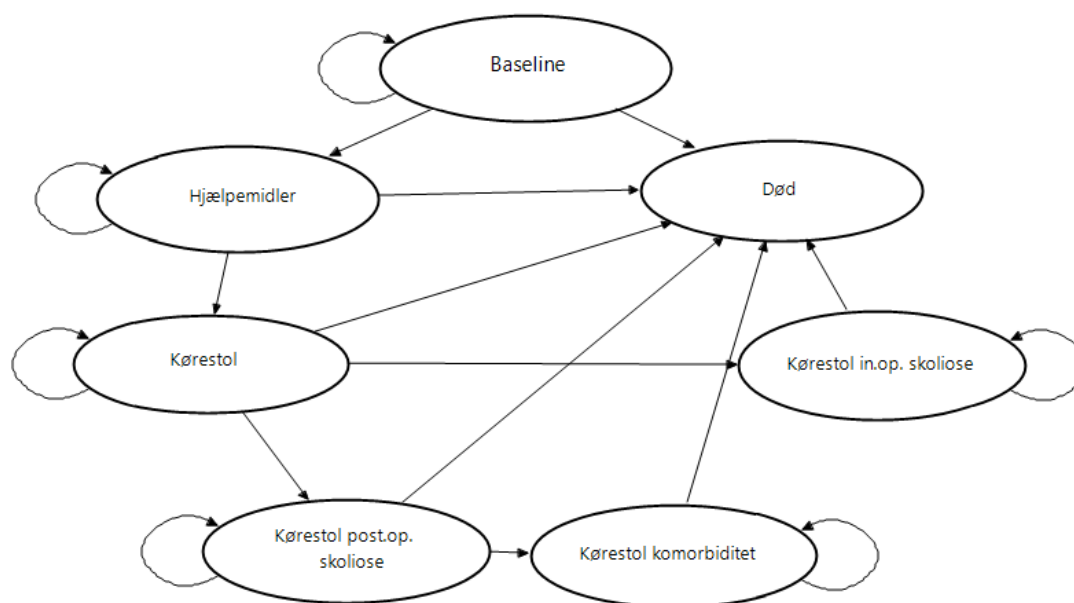
Modelstrukturen for 'BSC-alternativet' er vist i en simplificeret form i Figur 4.3. Her vises de syv sundhedsstadier, som patienterne kan befinde sig i. Sundhedsstadierne er baseret på patientens funktionsniveau. Baseret på den naturlige sygdomsprogression kan patienter kun opleve forværring, så alle transitioner er en forværring af deres funktionsniveau (22,38–43).

Sundhedsstadiet *baseline* indikerer det diagnostiske funktionsniveauet, som patienten træder ind i modellen med. Her antages det, at patienten har få sygdomstegn og kan gå selv. Ved hjælpemidler kræver patienten assistance af diverse hjælpemidler til at gå. Ved kørestol har patienten mistet gangfunktionen og afhænger primært af kørestol til at komme omkring. I de resterende kørestolsstadier sidder patienten i kørestol med forskellige komorbiditeter. Samlet vil sundhedsstadier, hvor patienterne sidder i kørestol, blive refereret til som 'kørestolsstadier'.



Figur 4.3: Strukturen af 'BSC-alternativet' med de tilhørende syv sundhedsstadier. Til højre for chancekoderne afgår sundhedstilstande, som beskriver events, som patienten kan opleve. Kørestol post.op.skoliose = Kørestolsbrugere efter operativ skoliose; Kørestol in.op skoliose = Kørestolsbrugere med inoperativ skoliose; Kørestol komorbiditeter = Kørestolsbrugere med komorbiditeter i form af ventilationsbehandling eller kombineret med sonde.

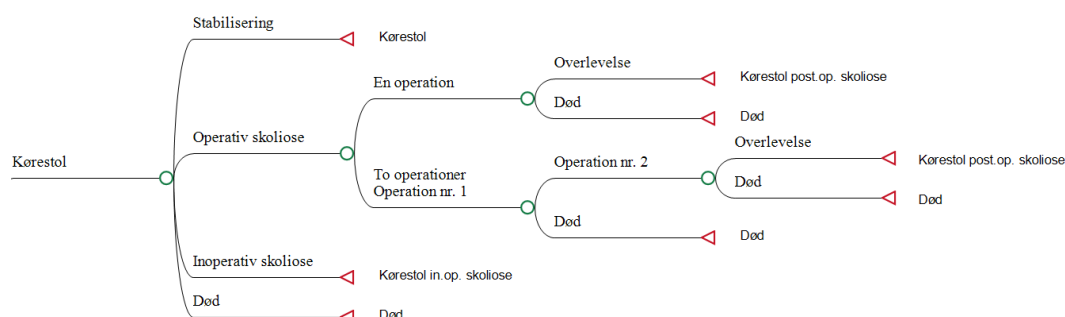
Bevægelse gennem modellen sker via sundhedstilstandene, som fordeler patienterne i slutning af hver cyklus (se bilag 10.1). Disse findes i forlængelse af sundhedsstadierne og kan ses i bilag 10.1. En visuel afbildning af bevægelsen mellem sundhedsstadierne er visualiseret ved et state transition diagram i Figur 4.4.



Figur 4.4: State transition diagram for 'BSC-alternativet'. Pilene indikerer, hvilke af sundhedsstadierne som patienterne kan bevæge sig imellem. Kørestol post.op.skoliose = Kørestolsbrugere efter operativ skoliose; Kørestol in.op skoliose = Kørestolsbrugere med inoperativ skoliose; Kørestol komorbiditeter = Kørestolsbrugere med komorbiditeter i form af ventilationsbehandling eller kombineret med sonde.

Det antages, at patienterne kun kan opleve forværring, svarende til den naturlige sygdomsprogression, som beskrevet i afsnit 0. Pilene som returnerer til samme sundhedsstadium indikerer, at patienten oplever stabilisering. Desuden kan patient dø i alle sundhedsstadier og transitere til det absorberende sundhedsstadium *død*.

Sundhedsstadiet *kørestol* er vist i Figur 4.5. Udover at patienter kan opleve stabilisering og død, kan de også udvikle skoliose. Denne kan enten kræve operativ korrektion eller ingen operation. Ved operation er der mulighed for enten at modtage én eller to operationer. Herfra transiterer patienter til *kørestol* med post operativ skoliose. Fra inoperativ skoliose går patienter til sundhedsstadiet *kørestol* med inoperativ skoliose.

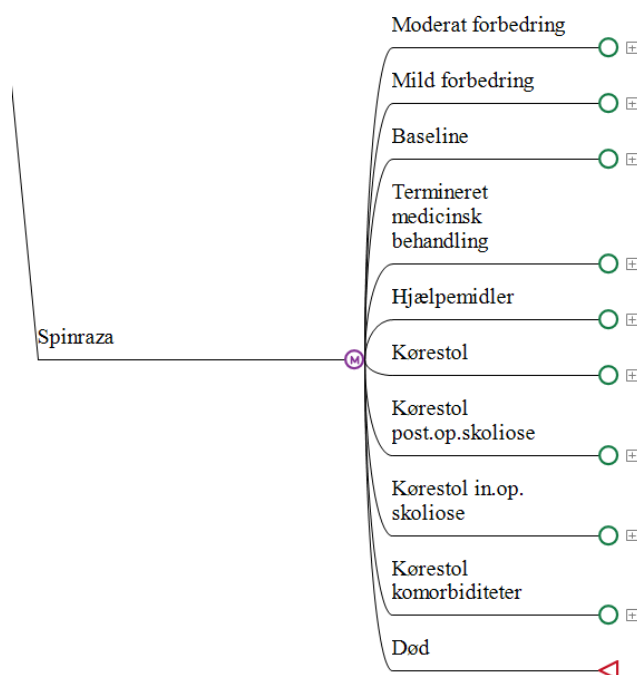


Figur 4.5: Oversigt over 'BSC-alternativet' sundhedsstadium kørestol med tilknyttet sundhedsstadier

4.1.3 'Spinraza-alternativet'

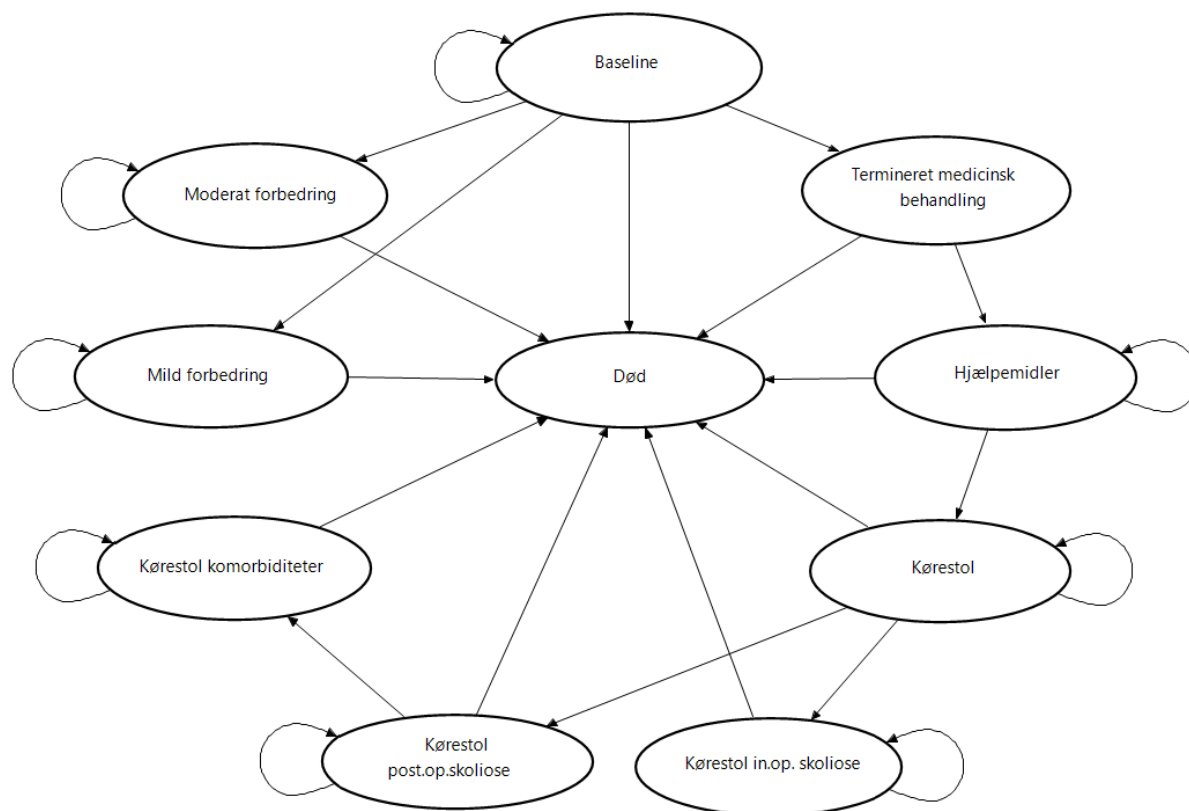
'Spinraza-alternativet' er delt op på ti sundhedsstadier, som kan ses i Figur 4.6. Her gælder som i 'BSC-alternativet', at patienten indtræder i sundhedsstadiet baseline med en begrænset påvirkning af det funktionsniveau. Sundhedsstadierne baseline, mild og moderat forbedring samt termineret medicinsk behandling er baseret på et klinisk studie (NCT 02292537) (44). Det beskriver stabilisering, forbedring og forværring som forandringer af det fysiske funktionsniveau målt på Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE). HFMSE-scoren går fra 0 til 66 point, hvor højere score indikerer bedre funktionsniveau og er det foretrukne måleredskab i kliniske studier og artikler (45,46).

Ved forværring vil patienten transitere til termineret medicinsk behandling, hvor behandling med Spinraza ophøres og herefter overgå hjælpemidler svarende til den naturlige sygdomsprogression ved BSC. Alt transition fra dette sundhedsstadie er identisk med 'BSC-alternativet'.



Figur 4.6: Simplificeret illustration af 'Spinraza-alternativet' som viser sundhedsstadierne. Til højre for chanceknuderne afgår sundhedstilstande, som beskriver events, som patienten kan opleve. Kørestol post.op.skoliose = Kørestolsbrugere efter operativ skoliose; Kørestol in.op skoliose = Kørestolsbrugere med inoperativ skoliose

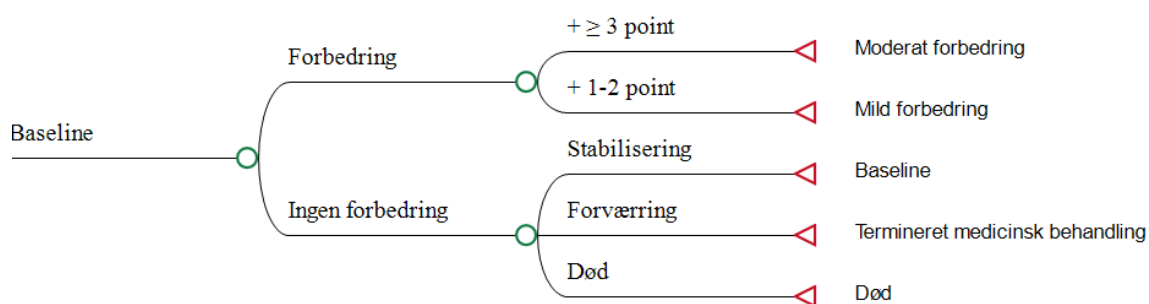
Transition mellem de forskellige sundhedsstadier er visualiseret ved et transitionsdiagram i Figur 4.7. Her ses de forskellige veje, som patienter kan bevæge sig ad.



Figur 4.7: Transitionsdiagram for 'Spinraza-alternativet'. Diagrammet viser mulige transitioner mellem sundhedsstadiene i modellen. Alle patienter starter i baseline.

I Figur 4.8 er sundhedstilstandene forbundet med sundhedsstadiet *baseline* vist. Her kan patienter opleve *ingen forbedring* eller *forbedring*. Fra forbedring fordeles patienterne baseret på deres grad af forbedring målt på HFMSE. Dette er defineret som mild eller moderat forbedring ved en stigning i på henholdsvis 1-2 og > 3 point (25).

Ved ingen forbedring kan patienterne enten opleve stabilisering af funktionsniveauet svarende til uændret pointscore og forblive i baseline. Eller de vil opleve reduktion af funktionsniveauet og gå til sundhedsstadiet *termineret medicinsk behandling* (se Figur 4.8).



Figur 4.8: Udsnit af Markov modellen for 'Spinraza-alternativet'. Her ses sundhedsstadiet *baseline* og tilhørende sundhedstilstande.

Fra reduceret gangfunktion vil patienterne overgå til termineret medicinsk behandling, og deres tilstand forværres svarende til 'BSC-alternativet'.

4.2 Litteratursøgning

Litteratursøgningen blev udført for at identificere inputparametre til modellen. Der vil blive præsenteret et udsnit af søgestrategien, og den komplette søgeprotokol kan ses i bilag 10.3. Her findes blandt andet begrundelse for valg af databaser, søgetermer, kontrollerede emneord for hver database, søgestreng og antal hits for søgningerne.

4.2.1 Struktureret litteratursøgning

Litteratursøgningen blev udført i foråret 2021 og senest opdateret den 27. oktober 2021.

Søgningen blev foretaget i PubMed, Embase og Cochrane Library i henhold til Cochrane Handbook (47). Desuden er der suppleret med søgning i databaserne Cinahl, Scopus og EconLit. Der er anvendt både fritekstsøgning og kontrollerede emneord. Kliniske forsøg blev desuden søgt i databasen clinicaltrials.gov på 'Spinraza', type 3 og late-onset. Late-onset er grupperingen af type 2 og 3, som ofte anvendes i litteraturen.

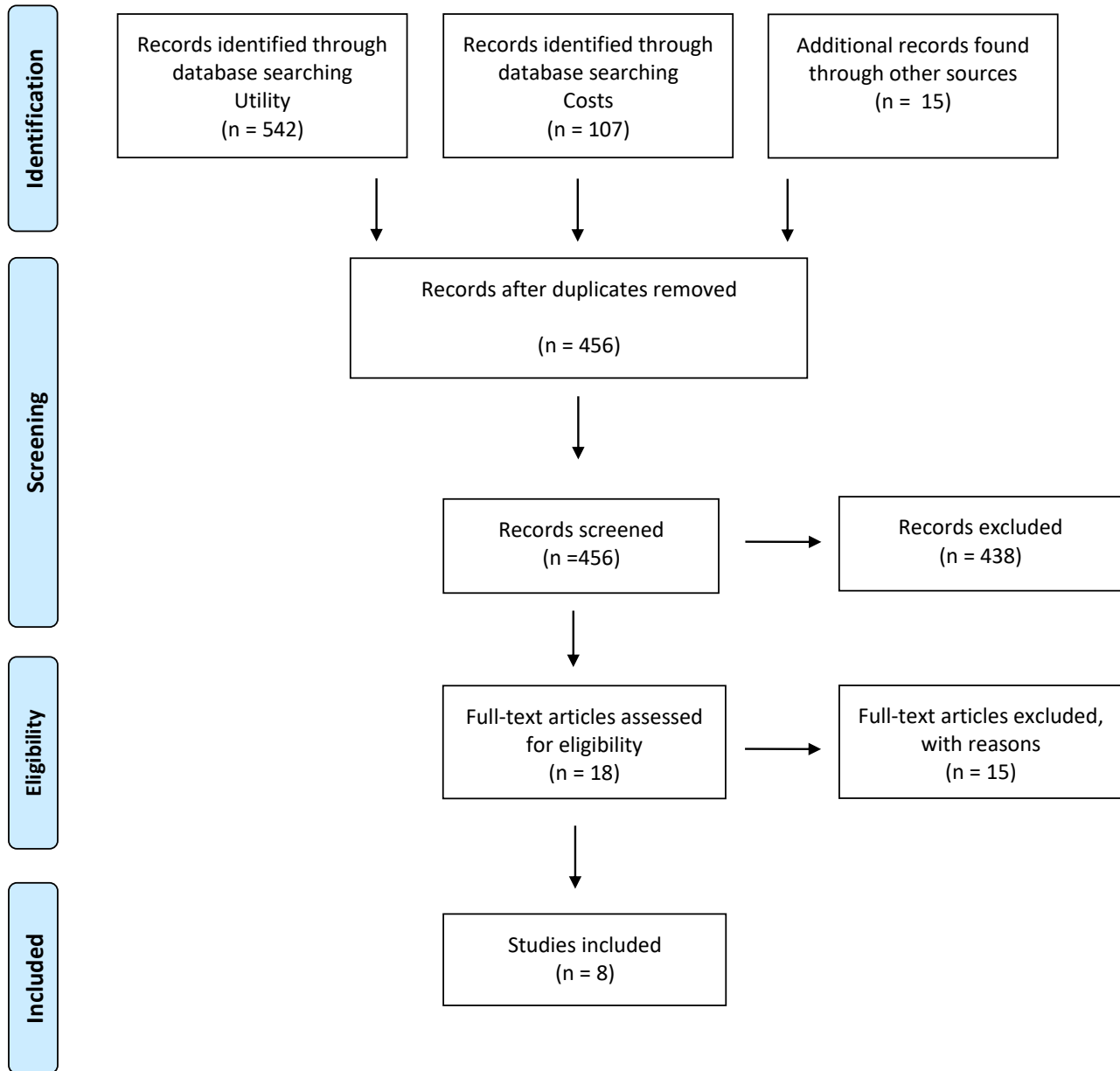
Der blev foretaget to søgninger om type 3, hvor den første handlede om effekter til at finde nytteværdier og sandsynligheder, den anden handlede om omkostninger.

Studier er filtreret efter sprog til at inkludere danske og engelske artikler. Konferenceabstracts blev udelukket. Søgningen blev præciseret ved at udelukke specifikke ord fra resultaterne som eksempelvis 'SMA type 1'. Oversigt over eksklusionstermer kan findes bilag 10.3.

Resultatet af søgningen er visualiseret i Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) flowdiagram vist i Figur 4.9.



PRISMA 2009 Flow Diagram



Figur 4.9: PRISMA flowdiagram (48).

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org

4.3 Nytteværdier

Nytteværdierne er baseret på studiet af Lloyd et al. (2019) og Nafees et al. (2008) (49,50).

Nytteværdierne for sundhedsstadierne for begge alternativer kan ses i Tabel 4.2. Ligeledes tilskrives nogle transitioner nytteværdier. Disse kan ses for begge alternativer i Tabel 4.3.

Transitionssandsynligheden for stabilisering af funktionsniveau tilskrives kun i cyklus 0, mens de resterende tilskrives i alle cykler.

Det ses at der kun er opgivet to nytteværdier knytte til funktionsniveauet. Anvendelsen er gjort under en række antagelser, hvilket også er tilfældet for de øvrige nytteværdier. Antagelserne kan ses i bilag 10.12 under kategorien 'nytteværdier'. Det er desuden antaget, at nytteværdierne forbliver uændret gennem patientens levetid.

Sundhedsstadie	Funktionsniveau		Fatigue	
	Nytteværdi	SD	Nytteværdi	SD
Baseline, Mild og Moderat forbedring	0,72	0,12	- 0,07342	±20%
Termineret medicinsk behandling, Hjælpemidler og Kørestolsstadier	0,39	0,29	- 0,07346	±20%

Tabel 4.2: Nytteværdier for sundhedsstadierne i begge alternativer. Nytteværdier for funktionsniveau er baseret på Lloyd et al. (2019) og fatigue på Nafees et al. (2008) (49,50).

Alternativ	Sundhedstilstand	Nytteværdi	SD
'Spinraza-alternativ'	Stabilisering af funktionsniveau i sundhedsstadierne baseline	0,04	0,16
	+ 1 – 2 point	0,04	0,11
	+ ≥3 point	0,1	0,09
Begge alternativer	Tab af gangfunktion	- 0,12	0,16
	Forværring	- 0,13	0,06
	Sonde	- 0,17	-0,17
	Ventilationsbehandling	-0,33	0,27
	Efter skoliose operation	-0,22	0,22

Tabel 4.3: Nytteværdier for sundhedstilstandene i begge alternativer. Alle værdier stammer fra studiet Lloyd et al. (2019) (49).

4.4 Sandsynligheder

For begge alternativer gælder det, at alle patienter starter i sundhedsstadiet *baseline*.

4.4.1 Estimeringen af transitionssandsynligheder for 'BSC-alternativet'.

Transitionssandsynlighederne forbundet med bevægelse i 'BSC-alternativet' er angivet i Tabel 4.4.

Nogle sandsynligheder er beregnede ud fra akkumulerede incidenser over en specifik årrække. Ud fra disse er der beregnet en konstant årlig sandsynlighed, og beregningerne kan findes i bilag 10.4.

Stadie	Sandsynlighed	Cyklus	Kilde
Baseline			
Stabilisering	#	0	(22)
Forværring	0,68**	0-100	(22)
Død	*	0-100	(51,52)
Hjælpemidler			
Stabilisering	#	0-100	(22)
Forværring	0,18**	2-6	(22)
Død	*	0-100	(51,52)
Kørestol			
Stabilisering	#	0-100	(23)
Operativ skoliose	0,575**	6 - 15	(23)
En operation	#	6-15	(23)
Død	0,03	6-15	(53)
To operationer	#	6-15	(23)
Død	0,03	6-15	(53)
Inoperativ skoliose	0,225**	16 - 38	(23)
Død	0,03	16-38	(53)
Død	*	0-100	(51,52)
Kørestol postoperativ skoliose			
Stabilisering	#	0-100	(27)
Komorbiditeter	0,12**	46-55	(27)
Ventilation	#	46-55	(27)
Ventilation og sonde	0,029	46-55	(27)
Død	*	0-100	(51,52)
Kørestol inoperativ skoliose			
Stabilisering	#	0-100	(23)
Død	*	0-100	(51,52)
Kørestol komorbiditeter			

Ventilation	#	46-100	(27)
Ventilation og sonde	0,029	56-100	(27)
Død	*	0-100	(51,52)

Tabel 4.4: Oversigt af transitionssandsynligheder i 'BSC-alternativet'. Havelåge (#) angiver den resterende sandsynlighed, * angiver en løbende død, som er aldersbestemt. ** angiver at sandsynligheden er baseret på en konvertering af en akkumuleret sandsynlighed over tid. Beregningerne kan findes i bilag 10.4

4.4.2 Estimeringen af transitionssandsynlighederne for 'Spinraza-alternativet'

Transitionssandsynlighederne for 'Spinraza-alternativet' er baseret på et klinisk studie (NCT02292537) (25,54). Studiet viser at effekten opnås inden for de første 15 måneder efter start af behandling (25). Real world data beskriver effekten frem mod 36 måneder og indikerer, at effekten forbliver konstant (28,55–62).

Det antages, at hvis patienter oplever enten forbedring, stabilisering eller forværring finder dette sted i cyklus 0. Ved stabilisering i baseline, moderat og mild forbedring antages det, at funktionsniveau forbliver den samme resten af patientens levetid. Ved forværring vil patienten overgå til BSC og have sammen sundhedsstadier, sygdomsprogression og sandsynligheder som i 'BSC-alternativet'.

Transitionssandsynlighederne for sundhedsstadierne baseline, moderat og mild forbedring samt termineret medicinsk behandling er vist i Tabel 4.5.

Stadie	Sandsynlighed	Cyklus	Kilde
Baseline			
Forbedring	0,73	0	(25)
≥ 3 point	0,81	0	(25)
+ 1-2 point	0,19	0	(25)
Ingen forbedring	0,27	0	(25)
Stabilisering	#	0-100	(25)
Forværring	0,83	0	(25)
Død	*	0-100	(51,52)
Moderat forbedring			
Stabilisering	#	0-100	(25)
Død	*	0-100	(51,52)
Mild forbedring			
Stabilisering	#	0-100	(25)
Død	*	0-100	(51,52)
Termineret medicinsk behandling			
Forværring	#	0-100	(25)
Død	*	0-100	(51,52)
Hjælpemidler og kørestolsstadier se Tabel 4.4			

Tabel 4.5: Transitionssandsynligheder for 'Spinraza-alternativet'. Havelågen (#) angiver den resterende sandsynlighed. * Angiver en løbende død som er aldersafhængig.

4.4.3 Dødelighed

Hos type 3 er dødeligheden identisk med den hos den normale befolkning (22,40–43).

Sandsynligheden er beregnet ud fra Statistikbankens opgørelse af danskernes dødelighed (DOD) og befolkningstal (BEF5) fordelt på alder fra 2020 (52,63). Dødelighed er differentieret per cyklus svarende til den korresponderende alder. Derved vil dødeligheden i cyklus 0 svare til dødeligheden for den 4-årige raske population. En oversigt over cyklusnummer med korresponderende alder, befolkningstal, dødelighed og sandsynlighed findes i bilag 0.

4.4.4 Fatigue

I alle sundhedsstadier oplever patienter fatigue. Patienter i behandling med Spinraza oplever en forbedring på 3,8% for både incidens og nytteværdi (28). Fatigue tilskrives alle cykler og andelen med fatigue og sundhedsstadier som de tilskrives kan ses i Tabel 4.6.

Sundhedsstadie	Fatigue (%)
Mild og moderat forbedring, Spinraza baseline	34,4
Alle sundhedsstadier i BSC	38,2

Tabel 4.6: Oversigt over hvilket sundhedsstadier som oplever fatigue og hvor mange som oplever det.

4.5 Estimering af omkostninger og ressourceforbrug

Det følgende afsnit beskriver omkostninger forbundet med begge alternativer. Omkostninger estimeres i august 2021 DKK-priser. Omkostninger i udenlandsk valuta konverteres ved årets valutakurs opgivet af Nationalbanken (64). Priser fra foregående år fremskrivning af den daværende pris ved formlen (65):

$$\text{Nutidsværdi} = \frac{\text{datidsværdi} * \text{aktuelle forbrugerindeks}}{\text{daværende forbrugerindeks}}$$

Ligning 1: Formel for konvertering af datidsværdi til nutidsværdi

Forbrugerprisindeks er for august 2021 på 105,5 (65).

Omkostninger forbundet med services udført på hospitalet fastsættes ved brug af DRG-takster. DRG-taksterne er opgivet i 2020-priser fra fjerde kvartal, som ligeledes fremskrives.

Desuden er der knyttet timeomkostningen for tidsforbruget for patienter og transportomkostninger ved alle behandlinger som foregår væk fra hjemme. Enhedsforbruget af hvert vil løbende blive opgjort i metoden. Priserne er baseret på Medicinrådets fastsættelse af transportomkostninger og gennemsnitslønningen for danske borgere (66).

	Omkostning (DKK)	Kilde
Transport til behandling	100	(66)
En times tidsforbrug for patienten	182,60	(66,67)

Tabel 4.7: Oversigt over omkostninger forbundet med transport til behandlinger og tidsforbruget.

4.5.1 Spinraza-behandling i 'Spinraza-alternativet'

Listeprisen for Spinraza er fundet d. 27 september 2021 på medicinpriser.dk (21). Omkostningerne forbundet med behandlingerne er vist i Tabel 4.8 og forbruget af ressourcer per år er angivet i Tabel 4.9 (se bilag 10.8 for beregninger forbundet med ressourcerne).

Ressource	Enhedsopgørelse	Kilde
Spinraza	557.926,97 DKK	(68,69)
Administration af Spinraza	4898* DKK	(69)
Transport	1 tur	(66)
Tidsforbrug (inkl. transport)	5 timer	(66,67)

Tabel 4.8 Omkostningerne forbundet med behandling af Spinraza. * Prisen for administration af baseret på en række DRG-takster, som alle kan ses i bilag 10.5

	Spinraza (antal indpakning/år)	Administration (antal behandlinger/år)	Transport (antal ture/år)	Tidsforbrug (timer/år)	Applikation	
					Cyklus	Sundhedsstadiet
Opstart	6	6	6	30	0	Baseline
Vedligeholdelse	3	3	3	15	1-100	Baseline, Mild og moderat forbedring

Tabel 4.9: Enhedsforbrug forbundet med opstarts- og vedligeholdelsesbehandling fordelt på antal indpakninger af Spinraza, antal administrationer på hospital, antal transport ture forbundet med behandling og tidsforbruget fordelt på cyklusnummer og sundhedsstadier.

4.5.2 Hospitalsomkostninger

Pris for hospitalsydelser er opgjort ved diagnose-relaterede grupper (DRG) takster. DRG-takster er en estimering af prisen på baggrund af landsgennemsnittet på tværs af alle offentlige danske hospitaler. DRG-takster er fundet ved interaktiv-DRG ved sidste prisopdatering som var i 4. kvartal 2020 (70). Priserne er fremskrevet til august 2021.

Omkostningerne præsenteret i de efterfølgende afsnit udgør enhedspriser for hver enkelt ydelse.

I Tabel 4.10 er der opgivet omkostningerne og tidsforbrug i forbindelse med operative indgreb fordelt på sundhedsstadier og cykler. Det gælder at det er knyttet en gang transport til både skoliose operation og sonde anlæggelse.

Behandling	Omkostning (DKK)	Tidsforbrug (timer/per behandling)	DRG	Applikeret	
				Cyklus	Sundhedsstadiet
Skoliose operation	188.952,88	73	Se bilag 10.6	6-15	Kørestol
Indlæggelse af sonde v/operation	3.438	8	BIAZ0	46-55	Kørestol post operativ skoliose

Tabel 4.10: Oversigt over operative indgreb, pris, tidsforbrug, DRG-takster applikeret cyklus og sundhedsstadier

Kontroller, omkostningen, DRG-takster og tidsforbruget forbundet med behandlingen er opgivet i Tabel 4.11 (71). Hvor mange antal kontroller som tilskrives, hvert sundhedsstadiet per år er angivet i Tabel 4.12. Det gælder desuden at der tilskrives én ekstra af alle kontrollerne i cyklus 0, som en del af patientens opstart i behandling. Beregning af total omkostning er vist i bilag 10.7 mens antagelser om forbundet af kontrollerne er beskrevet i bilag 10.8.

Kontrol	Omkostning (DKK)	Tidsforbrug	DRG-takster	Kilde
Ortopædisk kontrol	4.082,12	2	FB7102, FB7306, ZZ5049, UXRE 10, 20, 30,40	
Lunge kontrol	3.835,61	1	ZZ149B, ZZ47137, WLHLPXXAR, WLHLSXXX	
Lungekontrol med søvnstudie	9.805,03	8	04MP07	(71)

Tabel 4.11: Oversigt over omkostninger forbundet med operation og kontroller på hospitaler.

Sundhedsstadie	Ortopædisk kontrol antal /år	Lungekontrol antal /år	Lungekontrol med søvnstudie antal/år	Transport (ture)/år	Tidsforbrug (timer)/år
Moderat-, mild forbedring	1	1	0	2	5
Baseline	2	1	0	3	8
Hjælpemidler, Termineret medicinsk behandling	3	1	0	5	13
Kørestol-, post.op og inop skoliose	4	2	1	7	25
Kørestol med komorbiditeter	4	3	1	8	27

Tabel 4.12: Oversigt over antal ortopædiske-, lunge-, og lungekontroller med søvnstudie som udføres årligt fordelt på sundhedsstadier i alle cykler undtagen cyklus 0. Kørestol post.op.skoliose = Kørestolsbrugere efter operativ skoliose; Kørestol in.op skoliose = Kørestolsbrugere med inoperativ skoliose

4.5.3 Hjemmehjælp og behandlinger

De kommunale omkostninger består af lønninger til forskellige faggrupper. Dette udgøres af hjemmehjælp og behandlinger, som varetages på klinikker uden for hjemmet. Lønningerne er opgjort i timeomkostninger (66,72). Fremgangsmåde og beregninger er vist i bilag **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.**

4.5.3.1 Hjemmehjælp

Faggrupperne som varetager hjemmehjælp, er social og sundhedshjælpere og -assistenter samt sygeplejersker. For alle faggrupper antages det, at det er ikke-ledende personale, som varetager opgaverne. Omkostningen forbundet med en times arbejde er angivet i Tabel 4.13. Beregninger findes i bilag 10.11.

Faggruppe	Timeomkostning (DKK)
SOSU	550,93
Sygeplejerske	619,99

Tabel 4.13: Oversigt over lønninger til hjemmehjælpspersonale. Lønninger er fra Regionernes og Kommunernes Løndataregister fremskrevet til august 2021-priser, beskrevet i afsnit xx. SOSU = gennemsnit af social- og sundhedshjælpere og assistenter, SOSU = social- og sundhedshjælpere og assistenter.

I Tabel 4.14 er der angivet antal timer hjemmehjælp per dag i hver af sundhedsstadierne. Antagelserne gjort for forbruget er beskrevet i bilag 10.8.

Der er ingen estimater for fordelingen af arbejdsbyrde mellem SOSU og sygeplejersker. Det antages at i takt med patienten forværres varetages en større andel af hjemmehjælpstimerne af sygeplejersker (se Tabel 4.14)

Sundhedsstadier	Antal timer hjemmehjælp per dag (timer)	Ydelsen varetages af	
		SOSU (%)	Sygeplejerske (%)
Baseline, Mild og Moderat forbedring	1	100	0
Termineret medicinsk behandling, Hjælpemidler	2	100	0
Kørestol, Kørestol inop.sko, Kørestol post.op.sko.	3	90	10
Kørestol med komorbiditeter	4	80	20

Tabel 4.14: Oversigt over antal hjemmehjælpstimer som de forskellige sundhedsstadier modtager per dag samt, hvordan arbejdsfordelingen er mellem SOSU og sygeplejersker. Kørestol post.op.skoliose = Kørestolsbrugere efter operativ skoliose; Kørestol in.op skoliose = Kørestolsbrugere med inoperativ skoliose

4.5.3.2 Behandlinger uden for hjemmet

Behandlinger, som patienten kører ud til er fysio-/ergoterapeuter samt diætister. Til fysio- og ergoterapeuter er der tale om én behandling. Her antages det, at fordelingen er 50/50.

Det antages, at behandlingerne varetages af ikke-ledende personale. Når patienten kører til behandlingerne, antages det, at distancen er ligesom til sygehus.

Det er estimeret, at første konsultationen for alle behandlingerne varer én time (73). Det antages, at opfølgende behandlinger tager 30 minutter. Omkostningen forbundet med behandlingerne er vist i Tabel 4.15 og beregninger kan ses i bilag 10.7.

Antal behandlinger, tilknyttet tidsforbrug og antal transportture til behandlingerne fordelt på sundhedsstadierne kan ses i Tabel 4.16. Baggrund for antagelserne forbundet med forbruget af ydelser kan ses i bilag 10.8 og antagelserne er angivet i bilag 10.12 under 'omkostninger'.

Til cyklus 0 tilskrives yderligere er én første behandling for både diætist og fysio/ergoterapeut samt tidsforbruget og transport til disse behandlinger.

Faggruppe	Første behandling (DKK)	Opfølgende behandling (DKK)
Diætist	547,26	273,63
Fysio-, og ergoterapeut	586,69	293,34

Tabel 4.15: Oversigt over enhedspriser forbundet med behandlinger ved diætist og fysio- og ergoterapeuter.

Sundhedsstadiet	Diætist antal behandlinger/år	Fysio/ergoterapeutisk Antal behandlinger/år	Transport (ture)/år	Tidsforbrug (timer)/år
Moderat forbedring	1	2	3	4,5
Mild forbedring	1	4	5	7,5
Baseline	2	6	8	12
Hjælpemidler, Termineret medicinsk behandling	3	8	11	18
Kørestolsstadier*	4	12	16	24

Tabel 4.16: Antal opfølgende behandlinger for diætister og fysio-, ergoterapeutiske behandlinger per år. * Kørestolsstadier inkluderer kørestol, kørestol med postoperativ skoliose og kørestol med inoperativ skoliose

4.5.4 Hjælpemiddelomkostninger

Patienterne gør brug af en række hjælpemidler til at assistere med udførelsen af daglige gøremål. Forbruget af hjælpemidler afhænger af patientens fysiske funktionsniveau, som eksempelvis at sidde i kørestol eller gå selv. I det følgende afsnit vil der blive beskrevet, hvordan omkostningerne er beregnet samt enhedsomkostninger og forbruget for begge alternativer.

4.5.4.1 Annuitetsmetoden

Hjælpemidler med forventet levetid over ét år afskrives ved annuitetsmetoden ved formelen i Ligning 2 (74):

$$\text{Årlig omkostning} = \frac{K * r}{1 - (1 + r)^{-n}}$$

Ligning 2: Formel for annuitetsmetoden, som anvendes til afskrivning af alle teknologierne med en levetid over ét år.

K = pris for teknologien

n = forventet levetid

r = rente

Renten, der anvendes, er diskonteringsrenten på 3,5%, da denne reflekterer realrenten for samfundet (74,75).

4.5.4.2 Hjælpemidler

De fleste omkostninger prissat ud af svenske estimater fra 2016 (76). Dette antages som værende den bedst mulige løsning, da hjælpemiddelpriserne er estimeret ud fra et kendskab til, hvilke hjælpemidler som leveres til patienterne.

I Tabel 4.17 er priserne for de forskellige hjælpemidler vist som den årlige omkostning, applikeret cyklus og sundhedsstadier.

Vedligeholdelse afskrives ikke, da dette er en årlig omkostning. Det er antaget, at et korset har en levetid på et år. Dette skyldes, at et korset skal tilpasses patientens aktuelle sygdomstilstand, som grundet sygdomsprogression kan ændres fra år til år. De resterende hjælpemidler er afskrevet over fem år, som er inden for den estimerede afskrivningsperiode for medicinske teknologier (77). Beregninger forbundet med hjælpemidler kan ses i bilag 10.9.

Hjælpemiddel		Årlig omkostning (DKK)	Applikeret	
			Cykler	Sundhedsstadier
Stok		62,01	0-100	Alle sundhedsstadier
Korset ¹		6111,50	0-100	Baseline, Hjælpemidler, alle Kørestolsstadier
Rollator		468,65	0-100	Hjælpemidler, alle Kørestolsstadier
Kørestol ¹		6931,54	0-100	Alle kørestolsstadier
Hostestøtte maskine ¹		7585,84	0-100	Kørestol med komorbiditeter
Ventilator		16778,44	0-100	Kørestol med komorbiditeter
Slimmobilisering ¹	Maskine	349,19	46-100	Kørestol med komorbiditeter
	Vedligeholdelse	6000		
Sonde	Maskine	242,37	56-100	Kørestol med komorbiditeter ventilation og sonde
	Vedligeholdelse	126,22		

Tabel 4.17 Oversigt over hjælpemidler og årlige omkostninger.

1: Hjælpemidlets pris er estimeret ud fra svenske priser (76), som er vekslet ved gældende kurs i 2016 og fremskrevet til 2021-pris ved annuitetsmetoden beskrevet i afsnit Annuitetsmetoden. Den årlige omkostning er beregnet ved annuitetsmetoden og beregninger kan findes i bilag 10.9.

4.5.4.3 Medicinomkostninger

SMA-patienter med milde respiratoriske symptomer og i ventilationsbehandling bruger forskellige medikamenter til symptombehandling (32,33). Hertil anvendes acetylcystein og salbutamol som inhalation samt salbutamol som systemisk behandling.

Det daglige forbrug er estimeret ved gennemsnittet af den anbefalede daglig dosis for det enkelte lægemiddel (78). Prisen er for det billigste medikament den 28. oktober 2021 oplyst på medicinpriser.dk. Medicin, enhedspris og dagligt forbrug kan ses i Tabel 4.18. Beregninger med mere kan ses i bilag 10.10.

Medicin	Pris pr mL (DKK)	Daglig dosis (mL)	Daglig pris (DKK)
Acetylcystein inha. ¹	14,53	3	43,59
Salbutamol inh. ²	0,58	10	5,80
Salbutamol sys. ³	0,26	26,25	6,83

Tabel 4.18: Oversigt af medicinpriser og forbrug per år. Inh. = inhalation; Sys = systemisk

Medicinförbruget tilfalder tre sundhedsstadier: kørestol postoperativ og inoperativ skoliose samt kørestol med komorbiditeter for begge alternativer i alle cykler. I Tabel 4.19 er der anvist, hvor mange procentdel af patienter som anvender medikamentene i hvert sundhedsstadium. Dette er et estimat baseret på Zuluaga-Sanches (76). Det antages at de 15% patienterne i *kørestol post.op* og *in.op. skoliose*, som gør brug af acetylcystein systemisk salbutamol er de samme, og ligeledes anvender salbutamol som inhalation. Derved er der 35% af patienterne, som udelukkende gør brug af salbutamol som inhalation.

Sundhedsstadium Medicin	Kørestol post.op.sko (%)	Kørestol in.op.sko (%)	Kørestol komor. (%)
Acetylcystein inha. ¹	15	15	100
Salbutamol inh. ²	50	50	100
Salbutamol sys. ³	15	15	100

Tabel 4.19: Oversigt over andelen af patienter som bruger de forskellige præparater. Inh. = inhalation; Sys = systemisk; Kørestol post.op.skoliose = Kørestolsbrugere efter operativ skoliose; Kørestol in.op skoliose = Kørestolsbrugere med inoperativ skoliose; Kørestol komor = kørestolsbrugere med komorbiditeter

4.6 Antagelser

Ved konstruering af en beslutningsanalytisk model er antagelser uundgåelige (70,73,74). I dette projekt er det forventet, at der vil være flere antagelser end en tilsvarende økonomisk evaluering, da Spinraza er et orphan drug. De fleste antagelser er løbende beskrevet gennem metoden, men der findes yderligere antagelser. Alle kan ses i bilag 10.12

4.7 Følsomhedsanalyser

I konstruktionen af Markov-modellen er der taget en række antagelser. Disse er baseret på sparsomme data eller det bedste bud på et estimat grundet manglende data.

Introduktionen af antagelser i modellen skaber usikkerheden omkring korrektheden af resultatet. Dette kan belyses ved at udføre en række følsomhedsanalyser. I dette projekt er der anvendt både deterministisk og probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA).

4.7.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

I dette projekt laves et tornadodiagram, scenarieanalyse og tærskelværdiansalyse. Disse anvendes til at undersøges, hvordan variation af parametre påvirker resultatet.

4.7.1.1 Tornadoanalyse

Der er udført en tornadoanalyse, som består af univariatanalyser på samtlige parametre (74). I denne rapport anvendes der $\pm 20\%$ af gennemsnittet, hvor SD ikke er tilgængelig. Tornadoanalysen rangerer parametrene på basis af, hvor stor indflydelse de har på resultatet.

4.7.1.2 Scenarieanalyser

Spinraza

Denne scenarieanalyse vil undersøge, hvor stor en andel af omkostningerne i 'Spinraza-alternativet' stammer fra lægemidlet Spinraza. Dette er gøres ved at ekskluderer alle andre omkostningen end Spinraza.

Ændring af nytteværdier

Nytteværdierne i base-case-analysen forventes at underestimerer effekten i begge alternativer. Derfor undersøges to forskellige scenarier med andre nytteværdier. Det første datasæt er nytteværdier fra Tappenden et al. (2018). Her ændres nytteværdien for alle sundhedsstadier (se Tabel 4.20).

Nytteværdien for fatigue og for alle sundhedstilstande er de samme som i base-case-analysen (49,81).

Patientgruppe	Nytteværdi	Sundhedsstadiet
Kørestolsbrugere	0,60	Kørestolsstadier
Står med assistance	0,75	Hjælpemidler, Termineret medicinsk behandling
Går selv	0,85	Baseline, Moderat og Mild forbedring

Tabel 4.20: Nyteeværdier fra Tappenden et al. (2018) for sundhedsstadier (81).

Den andel analyse anvender også nytteværdierne fra Tappenden i Tabel 4.20. Men nytteværdien for patienter som kan gå selv ændres og antages at være identisk med den hos den danske normalpopulation (82). Det er fordi det forventes, at patienter som kan gå selv forventes at have en højere nytteværdi end den fra Tappenden et al. (2018). Antagelsen er inspireret en anden sundhedsøkonomisk evaluering af Spinraza (83). Nyteeværdierne for patienter, som kan gå selv kan tildeles sundhedsstadierne, *baseline*, *moderat* og *mild forbedring* og nytteværdierne ses i Tabel 4.21 og fordelt på alder og applikerede cykler. Antagelserne forbundet med datasættet kan ses i bilag 10.12 under 'sensitivitetsanalyser'.

Gående (82)		
Alder	Nytteværdi	Cyklus
< 29 år	0,93	0-25
30 – 39 år	0,91	26-35
40 – 49 år	0,89	36-45
50 – 59 år	0,87	46-55
60 – 69 år	0,86	56-65
> 70	0,83	76-100

Tabel 4.21: Oversigt af nytteværdier anvendt i scenarieanalyse differentieret på aldersgruppe (82).

4.7.2 Tærskelværdianalyse

Der vil blive udført en tærskelværdi analyse, hvor prisen for Spinraza varieres for at se påvirkningen af ICER, som så holdes op mod fastsatte tærskelværdier fra andre lande.

Den første variation af prisen på Spinraza er den gennemsnitlige rabat på 40% som Amgros opnår i forhandlinger med medicinalfirmaer (84).

Herefter vil det blive undersøgt, hvilken prisreduktion af Spinraza, som de kræver at møde den engelske tærskelværdi på 30.000£ samt 78.300£ som er tærskelværdien Berdud et al. (2020) har beregnet som værende den maksimale tærskelværdi for orphan drugs i England (85).

Tærskelværdien er konverteret til DKK ved gældende valutakurs den 7. december på 875,55 og kan ses i Tabel 4.22 (64).

beregne den justerede maksimale betalingsvillighedsgrænse i England for orphan drugs til 78.300£

Pund sterling (£)	Danske kroner (DKK)
30.000	265.032
78.300	691.733,52

Tabel 4.22: Oversigt over grænseværdier anvendt i tærskelværdianalysen.

4.8 Probabilistisk følsomhedsanalyse

PSA er udført som supplement til de deterministiske følsomhedsanalyser, til at undersøge den samlede parameterusikkerhed i modellen (79). Der anvendes Monte Carlo-simulering, hvor der trækkes tilfældige værdier fra alle parametres distributioner. Dette gøres 10.000 gange og alle iterationerne afbildes i et omkostningseffektivitets (CE) scatterplot og et inkrementel omkostningseffektivitet (ICE) scatterplot. CE scatterplottet viser usikkerheden forbundet med omkostning og effekt for hvert af alternativerne. ICE scatterplottet viser usikkerheden ved ICER og 95% af iterationerne er indikeret af en cirkel. For begge scatterplots, er spredningen af iterationerne

et udtryk for usikkerheden (86). Der bliver også lavet en omkostningseffektivitetsaccept kurve, som viser sandsynligheden for, at hvert alternativ er omkostningseffektivt ved stigende betalingsvillighed.

Til PSA tilskrives alle parametre i modellen en distribution. Sandsynligheder er beta-distribueret, mens omkostninger er gamma-distribueret (74). Der er anvendt normal fordeling til alle nytteværdier, da nogle er negative. For nytteværdierne anvendes standardafvigelse (SD). For omkostninger og sandsynligheder var der ingen standardafvigelse. Her anvendes $\pm 20\%$ af parameterværdien til at afspejle usikkerheden.

5. Resultater

Resultaterne fra Markov modellen og tilhørende følsomhedsanalyser vil blive præsenteret i dette afsnit. Analyse og fortolkning af resultaterne kan ses i afsnit 6.

5.1 Base-case-resultat

Base-case-resultatet udgøres af forventede værdier (EV) for både omkostninger og effekter. EV kan ses i Tabel 5.1.

Behandlingsstrategi	Omkostning (DKK)	Effekt (QALY)
BSC-alternativ	16.253.636,70	9,59
Spinraza alternativ	45.699.163,02	17,04

Tabel 5.1: Forventede værdier fra Markov modellen baseret på base-case parameterværdierne. QALY = kvalitetsjusteret levedår.

5.1.1 Inkrementel omkostningseffektivitetsratio

Inkrementel omkostningseffektivitetsratioen (ICER) beregnes ud fra EV, som er vist i Tabel 5.1 ovenfor. Ud fra disse er ICER beregnet:

$$\frac{45.699.163,02 \text{ DKK} - 16.253.636,70 \text{ DKK}}{17,04 \text{ QALY} - 9,59 \text{ QALY}} = 3.952.419,64 \text{ DKK/QALY}$$

ICER viser, at omkostninger forbundet med at producere en QALY ved Spinraza behandling sammenlignet med BSC, er knap 4 millioner DKK.

5.2 Følsomhedsanalyser

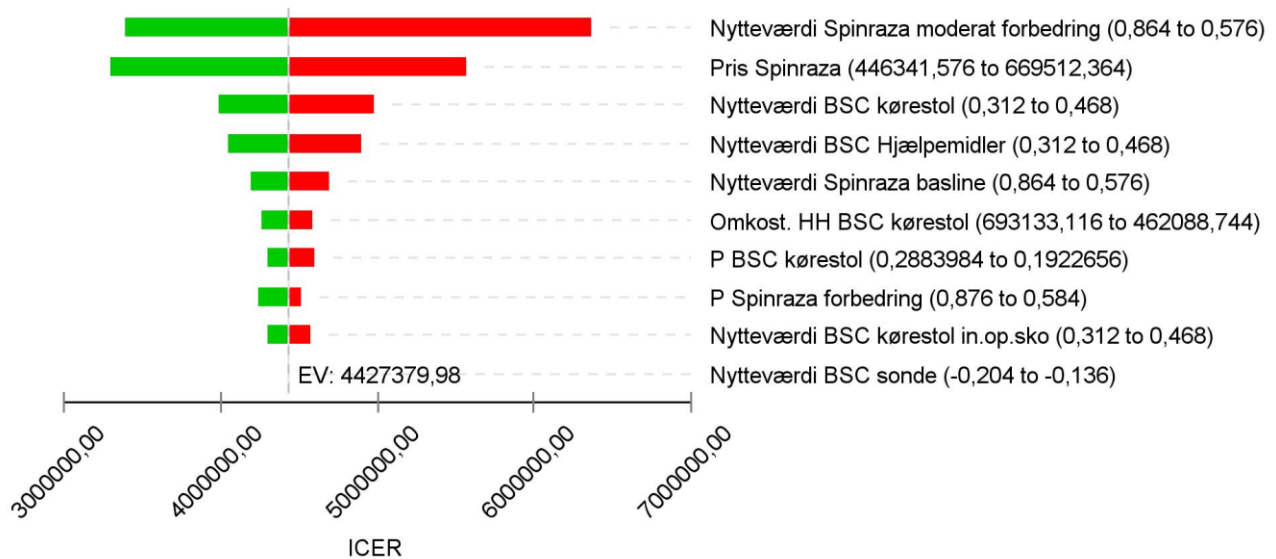
Dette afsnit vil inkludere både deterministisk og probabilistisk følsomhedsanalyse. De deterministiske vil præsenteres først og inkludere tornadoanalyse, andre nytteværdier, tærskelværdi analyse og til slut PSA.

5.2.1 Deterministiske følsomhedsanalyser

5.2.1.1 Tornadoanalyse

I Figur 5.1 er der vist et udsnit af tornadodiagrammet med de ti parametre, som har størst indflydelse på resultatet. Det fulde tornadodiagram er i bilag 10.13.

Tornado Diagram - ICER BSC vs. Spinraza



Figur 5.1 Tornado diagrammet over de ti parametre med størst indflydelse på resultatet. ICER = Inkrementel omkostningseffektivitetsratio

Parametrene med størst indflydelse er nytteværdien for *moderat forbedring* i 'Spinraza-alternativet'. En usikkerhed med en SD på 0,12 kan ændre ICER til mellem 3.394.962,30 og 6.362.118,19. Den parameter med næststørst påvirkning er prisen for Spinraza, hvor ICER er mellem fra 3.295.312,91 til 5.559.447,04. I Tabel 5.2 er der angivet øvre og nedre ICER-værdier for de ti parametre med størst indflydelse på resultatet.

Parameter	Mean	Nedre ICER	Øvre ICER
Nytteværdi <i>moderat forbedring</i>	0,72	3.394.962,30	6.362.118,19
Pris på Spinraza	577.926,97	3.295.312,91	5.559.447,04
Nytteværdi BSC kørestol	0,39	3.986.281,23	4.978.243,52
Nytteværdi BSC hjælpemidler	0,39	4.043.678,53	4.891.533,73
P Spinraza mild forbedring	0,72	4.132.590,84	4.767.455,78
Nytteværdi Spinraza baseline	0,72	4.188.249,73	4.695.470,23
Omkost. HH BSC kørestol	577.610,93	4.263.495,17	4.591.264,78
P BSC kørestol	0,24	4.295.119,22	4.595.174,18
Nytteværdi BSC kørestol post.op.sko	0,39	4.291.534,79	4.572.106,44
P Spinraza forbedring	0,73	4.236.609,24	4.516.900,37

Tabel 5.2 Oversigtstabel over de ti parametre med størst indflydelse på resultatet, rangeret fra størst til mindst. ICER = Inkrementel omkostningseffektivitetsratio; Omkost. = omkostning; p = sandsynlighed;

5.2.1.2 Scenarieanalyser

Spinrazas andel af omkostninger i 'Spinraza-alternativet'

Inkluderes Spinraza som den eneste omkostning i 'Spinraza-alternativet' sker der en ændring af EV for omkostningen, som kan ses i Tabel 5.3.

Behandlingsstrategi	Omkostning (DKK)
'Spinraza-alternativ'	38.976.408,95

Tabel 5.3: Omkostninger for 'Spinraza-alternativet', når der kun inkluderes prisen for Spinraza.

Omkostningen viser, at Spinraza udgør knap 39 millioner DKK af den samlede omkostning i 'Spinraza-alternativet'.

Ændring af nytteværdier

I Tabel 5.4 ses EV for QALY forbundet med ændring af nytteværdierne til dem fra Tappendel et al (2020).

Behandlingsstrategi	Effekt (QALY)
'BSC-alternativ'	16,51
'Spinraza-alternativ'	21,26

Tabel 5.4: Omkostninger og effekter forbundet ved scenarieanalysen for BSC- og Spinraza alternativet: QALY = kvalitetsjusteret leveår.

Ud fra dette er ICER genberegnet til:

$$\frac{45.699.163,02 \text{ DKK} - 16.253.363,70 \text{ DKK}}{21,26 \text{ QALY} - 16,51 \text{ QALY}} = 6.199.058,17 \text{ DKK/QALY}$$

Ved højere nytteværdier ses det at omkostningen ved at producere en inkrementel QALY ved Spinraza sammenlignet med BSC er knap 6.2 millioner DKK. Dette er en stigning fra base-case på 2.246.638,53 DKK per QALY.

Når nytteværdierne fra Tappendel et al (2020) anvendes med antagelsen om, at nytteværdien for patienter, som kan gå selv er den af den danske normalpopulation ses der en ændring af EV for effekt som er vist i Tabel 5.5.

Behandlingsstrategi	Effekt (QALY)
'BSC-alternativ'	16,62
'Spinraza-alternativ'	22,66

Tabel 5.5: Ændring af nytteværdierne for patienter i sundhedsstadiene baseline, moderat og mild forbedring

Ud fra disse er ICER genberegnet til:

$$\frac{45.699.163,02 \text{ DKK} - 16.253.363,70 \text{ DKK}}{16,62 \text{ QALY} - 22,66 \text{ QALY}} = 4.875.087,14 \text{ DKK/QALY}$$

Ved at kombinerer højere nytteværdier fr Tappendel el al. (2020) og antagelser, er omkostningen forbundet med at producerer en inkrementel QALY ved Spinraza behandling sammenlignet med BSC godt 4.9 millioner DKK. Dette er en stigning fra base-case på 922.667,50 DKK per QALY.

Tærskelværdianalyse

I Tabel 5.6 der angivet scenarie ved en 40% rabat på prisen for Spinraza, som Amgros i gennemsnit forhandler hjem på medicin.

Spinraza pris (DKK)	Omkostning (DKK)
334.756,18	31.875.743,31

Tabel 5.6: Pris på forventede værdien for omkostningen når der er en prisreduktion på 40%.

EV for omkostningen falder dermed med 15.622.106,61 DKK og en ICER på:

$$\frac{31.875.743,31 \text{ DKK} - 16.253.636,70 \text{ DKK}}{17,04 \text{ QALY} - 9,59 \text{ QALY}} = 2.161.719,18 \text{ DKK/QALY}$$

Den genberegnete ICER giver en godt 2 millioner DKK per ekstra producerede QALY ved behandling med Spinraza sammenlignet med BSC. Dette er en reduktion i ICER på 1.855.492,58 DKK per QALY fra base-case-analysen.

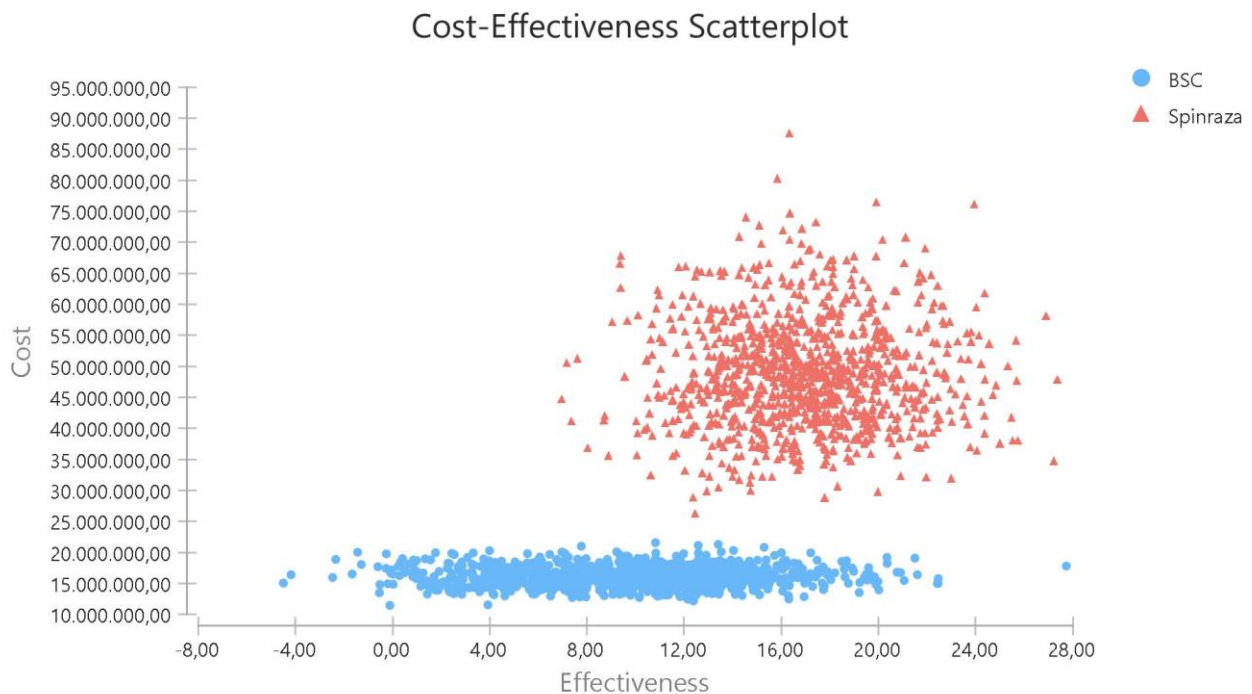
I Tabel 5.7 er der angivet, hvilken prisreduktion af Spinraza det kræver for cirka at kunne overholde engelske tærskelværdier (85).

ICER	Pris på Spinraza (DKK)	Prisfald på Spinraza (%)	EV omkostning (DKK)
265.032	~150.640,28	73	~18.261.475,23
691.733,52	~193.600,66	65,3	~21.438.137,78

Tabel 5.7: Oversigt over de engelske tærskelværdier og hvilken rabat på Spinraza det kræver for at overholde tærskelværdien.

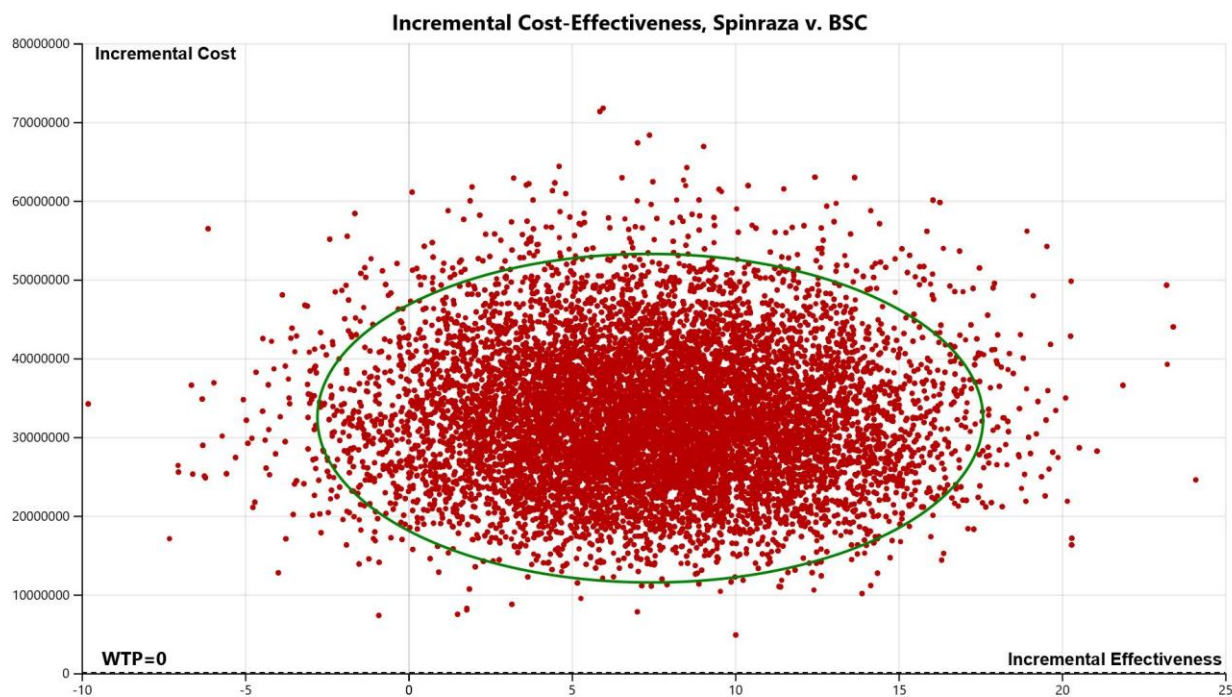
5.2.2 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der blev udført en PSA med 10.000 iterationer. Først blev der lavet et CE-scatterplot, som er vist i Figur 5.2. Plottet illustrerer usikkerheden forbundet med hvert enkelt alternativ.



Figur 5.2: CE scatterplot som viser usikkerheden forbundet med hvert behandlingsalternativ. CE = omkostningseffektivitets scatterplot.

Inkrementel omkostningseffektivitets (ICE) scatterplot ses i Figur 5.3 viser usikkerheden forbundet med ICER fra base-case-analysen.



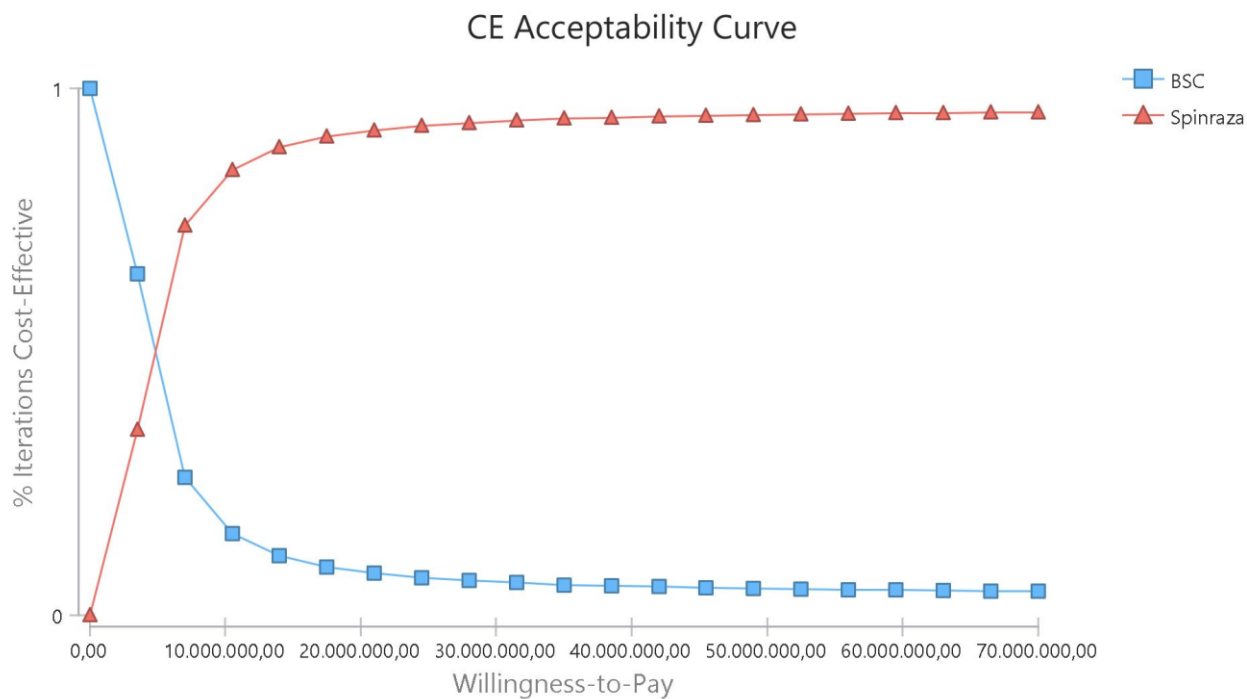
Figur 5.3: Inkrementel omkostningseffektivitets (ICE) scatterplot, som viser den samlede parameterusikkerhed i modellen. 95% af iterationerne er vist i cirklen.

Fordeling af iterationerne i de fire kvadranter kan ses i Tabel 5.8.

Kvadrant	% af iterationer
Nordøstlige	96,41
Nordvestlige	3,59
Sydvestlige	0
Sydøstlige	0

Tabel 5.8: Oversigt over fordeling af iterationerne på de firekvadranter opgivet i procent

Omkostningseffektivitetsacceptkurven (CEAC) er vist i Figur 5.4 og viser, at 'Spinraza-alternativet' aldrig kan opnå en 100% sandsynlighed for at være omkostningseffektivt.



Figur 5.4: Omkostningseffektivitetsacceptkurve, som viser sandsynligheden for, at hvert alternativ er omkostningseffektivt ved forskellige tærskelværdier

6. Resultatanalyse

Base-base-analysen viser at omkostningen forbundet med 'BSC-alternativet' og 'Spinraza-alternativet' er forholdsvis høje på henholdsvis 16.3 og 45.7 millioner DKK. Dette giver en høj inkrementel omkostning på knap 29.5 millioner DKK. Den høje inkrementelle forskel skyldes den høje pris for 'Spinraza-alternativet'. Den første scenarieanalysen viste, at Spinraza udgør knap 39 millioner af den samlede omkostning. Derfor kan Spinraza konkluderes som være grunden til at 'Spinraza-alternativets' høje omkostning. Tornadodiagrammet supplerede med, at prisen for Spinraza var den parametre med anden størst indflydelse på ICER. Desuden var det den parameter, som kunne reducere ICER mest.

Tærskelværdianalyserne undersøgte, hvordan reduktion af prisen på Spinraza kunne påvirke ICER. Resultatet viste at det kræver en prisreduktion på Spinraza på henholdsvis 71% og 63% for at møde den engelske tærskelværdi på 30.000£ og tærskelværdien for orphan drugs. Dette svarer til en pris på Spinraza på cirka 193.000 og 150.000 DKK. Sammenlignes prisreduktionen som Amgros normalt forhandles hjem vil det reducere prisen på Spinraza til 334.756,17 DKK. Det forventes, at der ikke kan opnås tilstrækkelig prisreduktion af Spinraza til at behandlingen kan vurderes som omkostningseffektivt set ud fra de undersøgte tærskelværdier.

Tornadoanalysen viste desuden at nytteværdierne havde stor indflydelse på ICER. Den mest indflydelsesrige parametre var nytteværdier for sundhedsstadiet moderat forbedring i 'Spinraza-alternativet'.

Dette skyldes, at patienterne har en sandsynlighed for forbedring på 73% og ud af disse befinder 81% sig *moderat forbedring*, hvorfor dette stadie er det, som akkumulerer de fleste QALY i hele modellen. Derved en stigning eller fald af nytteværdien i høj grad påvirker, hvor mange QALY, som akkumuleres i 'Spinraza-alternativet'. Parametrene med tredje og fjerde størst påvirkning var nytteværdier for 'BSC-alternativet', med havde dog betydelig lavere påvirkning end top to. Dette skyldes at andelen af patienter i disse stadier er lavere end i *moderat forbedring* i 'Spinraza-alternativet' og hver i sær akkumulerer færre QALY og derved andre mindre påvirkning på ICER.

Nytteværdierne kan vurderes, som værende urealistiske lave for type 3. Derfor blev der undersøgt andre nytteværdier. Der var tilgængelige værdier for alle sundhedsstadierne mellem ikke sundhedstilstandene og fatigue.

Anvendelse af nytteværdierne fra Tappenden et al. (2020), medføre en stigning i nytteværdi for sundhedsstadierne *kørestol* på 0,6 for *baseline, termineret medicinsk behandling og nedsat gangfunktion* 0,36 og for *mild og moderat forbedring* på 0,13. Dette giver en større stigning i QALY for 'BSC-alternativet' fordi den største andel af patienter sidder i kørestol får en stigning i nytteværdi på 0,6. Modsat modtager størstedelen af patienterne i 'Spinraza-alternativet' en stigning på 0,13 fordi de kan gå selv. Dette giver en stigning af ICER og derved bliver det dyre at producere en ekstra QALY ved behandling med Spinraza sammenlignet med BSC.

Det forventes dog at patienterne i *moderat* og *mild forbedring* genvinder den normale gangfunktion og burde derfor tilskrives den nytteværdien for den normale danske befolkning. Denne er differentieret på alder og i modellen. Men gennemsnittet for nytteværdien er 0,88 svarende til en stigning på 0,17 fra base-case-analysen. Dette er også en 0,04 fra Tappenden et al. (2020) nytteværdi og eftersom flere patienter kan gå selv i 'Spinraza-alternativet' sammenlignet med 'BSC-alternativet' vil ICER falde sammenlignet med scenariet med nytteværdier fra Tappenden et al. (2020) men er stadig højere end base-case-analysen.

PSA viste, at den samlede parameterusikker er høj. For begge alternativer fluktuerede EV for QALY meget, med fra -4 til 28 for 'BSC-alternativet' og fra 7 – 28 for 'Spinraza-alternativet'. Potentialet for at 'BSC-alternativet' giver en negativ QALY skyldes, at der tilskrives negative nytteværdier til flere sundhedsstadier. Når der trækkes de laveste nytteværdier for flere af parametre gør, at der er en sandsynlighed for at QALY bliver negativ. ICE-scatterplottet viste at usikkerheden strakte sig til, at der var en sandsynlighed på 3,59% for at den inkrementelle QALY var negativt, svarende til at 'Spinraza-alternativet' akkumulere færre QALY. Dette bevirker at omkostningseffektivitetsacceptkurven viser, at uanset tærskelværdien vil 'Spinraza-alternativet' aldrig vil opnå mere en 96,41% sandsynlighed for at være omkostningseffektivt.

For omkostninger ses den betragtelig forskel i usikkerheden mellem de to alternativer. For 'BSC-alternativet' spænder usikkerheden mellem 10 og 25 millioner DKK, mens det for 'Spinraza-alternativet' svinger mellem 30 og 90 millioner DKK. Dette skyldes at størstedelen af omkostningerne i 'Spinraza-alternativet' udgøres af Spinraza og en usikkerhed i prisen på $\pm 20\%$ vil give en stor spænd i samlede omkostninger.

7. Diskussion

Dette afsnit vil dække en diskussion, som er organiseret efter BMJ-struktur (77). Til at starte med er der en præsentation af fundene og herefter styrker og svagheder i projektet. Herefter vil disse og resultatet af projektet blive relateret til lignende studier. Til sidst vil der diskuteres, hvordan projektet kan bidrage og hvilken forskning, som kunne have været gavnligt for dette projekt og fremtidige studier.

7.1 Projektets fund

Dette projekt er den første sundhedsøkonomiske evaluering af Spinraza på SMA-type 3, hvor der sammenlignes med BSC i Danmark. Analysen er udformet som en Markov-model, som dækker perioden, fra patienterne bliver diagnosticeret frem til død.

Resultaterne viser, at omkostningen forbundet med at producere en inkrementel QALY ved behandling med Spinraza sammenlignet med BSC er 3.952.419,64 DKK.

Antagelserne gjort i modellen er forbundet med en del usikkerhed, som blev adresseret ved deterministiske og probabilistisk følsomhedsanalyser. Disse viser, at de mest indflydelsesrige parametre er nytteværdier for sundhedsstadierne *moderat forbedring* og *baseline* samt *kørestol* og *hjælpemidler* i 'BSC-alternativet'. Hertil er prisen for Spinraza den anden mest indflydelsesrige parameter på resultatet. Dette kan ses i PSA, hvor der er stor samlet parameterusikkerhed om effekten for begge alternativer. Størrelsen af usikkerheden medfører, at der er 3,59% risiko for, at 'Spinraza-alternativet' producerer færre QALY end 'BSC-alternativet'.

7.2 Styrker og svagheder ved projektet

Denne sundhedsøkonomiske evaluering af Spinraza er den ene af to udførte/eksisterende omkostningseffektivitetsanalyser på SMA-type 3. Ydermere er dette projekt det første til at undersøge, beskrive og opgøre omkostninger og effekter for BSC i Danmark.

I Danmark tilbydes patienter med type 3 ikke behandling med Spinraza. Der er valgt at udføre en cost-utility analyse i form af en Markov-model til at undersøge omkostningen ved at producere en inkrementel QALY i Danmark sammenlignet med BSC. Markov-modellen er valgt for dens styrker, herunder evnen til at håndtere at patienterne lever med sygdommen i hele deres levetid og de mange sundhedstilstande som de kan opleve.

Udover dette lægger modellen op til en simplificering af sygdomsforløbet, hvilket er en stor styrke, når der evalueres på en så kompleks sygdom som type 3. Det bidrager med overskuelighed og gennemsigtighed til evalueringen, hvilket er et kvalitetstegn i sundhedsøkonomiske evalueringer. Simplificeringen kan også præsentere en svaghed, da det ikke er repræsentativt for sygdomme, specielt komplekse og heterogene sygdomme som type 3. Dog var svagheden ikke en faktor i

beslutningen om at anvende Markov-modellen, da datamængden ikke er tilstrækkelig til at konstruere en realistisk og udførlig model.

En svaghed ved modellen er, at den positive effekt af Spinraza ved både stabilisering eller forbedring opretholdes hele patientens levetid. Potentielt kan effekten aftage over tid, og patienten kan få termineret sin behandling. Derved vil den samlede omkostning og QALY falde for alternativet. Fordi Spinraza er en dyr og indflydelsesrigt parameter, vil et behandlingsstop resultere i et større fald af omkostninger end QALY, således ICER falder. Dette kan få 'Spinraza-alternativet' til at virke mere attraktivt end projektet indikerer. Der er også en potentiel sandsynlighed for, at patienterne som oplever effekt af Spinraza også kan udvikle komorbiditeter som skoliose, som vil øge omkostningen ved 'Spinraza-alternativet'. Her vil ICER stige, således omkostningen forbundet med at producere en inkrementel QALY i 'Spinraza-alternativet' stiger. Grundet at der ikke eksisterer data eller indikationer om mulige fremtidskomplikationer har dette ikke kunne undersøges. Det er dog forventeligt, at data vil indikere, at der er sygdomsrelaterede sundhedstilstande forbundet med type 3 selvom de er i effektiv behandling.

Antagelsen om, at patienten forbliver stabil i den resten af levetid, er valgt som det bedste alternativ, da det er den retning, som data på nuværende tidspunkt peger. Follow-up perioden for data er begrænset til tre år, men der er ingen evidens, som indikerer, at der potentielt kan komme en reduktion af effekten over tid. Men antagelsen kan potentielt få ICER til at stige eller falde.

Modellen i dette projekt inkluderer en række kendte og vigtige sundhedsstadier, sundhedstilstande og symptomer, som er kendetegnende for sygdommen som skoliose, ventilationsbehandling, sonde og fatigue er inkluderet. Disse er faktorerne, som er beskrevet i litteraturen som værende de mest omkostningstunge og med størst indflydelse på livskvaliteten.

Ideelt skal modellen inkludere flere symptomer og komorbiditeter. Mange symptomer er angivet i litteraturen, men mangler evidens om både påvirkning af nytteværdi eller omkostninger. Disse kunne heller ikke findes i litteratur om lignende sygdomme, derfor blev de ikke inkluderet, da den anses som værende den mest hensigtsmæssige måde at håndtere udfordringen med manglende data. Uden kendskab til forskellen i incidens mellem behandlingerne er det uklart, hvorvidt inklusion af flere sundhedstilstande vil få ICER til at stige eller falde.

Tornadoanalysen viste, at nytteværdierne er nogle af de parametre, som er forbundet med størst usikkerhed. Dette er en vigtig svaghed at forholde sig til, da estimerne er baseret på type 2 og derved ikke er repræsentative for type 3 (49). Type 2 er mere alvorlig, og derfor forventes det, at nytteværdierne underestimerer livskvaliteten hos type 3 (83). Nytteværdierne er fra studiet af Lloyd et al. (2019) og er valgt som de bedste til base-case analysen, da det var det eneste komplette datasæt, som kunne beskrive alle sundhedsstadier og tilstande, foruden fatigue. Det var derfor forventet at give den bedste sammenhæng mellem sundhedsstadier og tilstande.

For at styrke resultatet er det udført to scenarieanalyser, hvor dele af nytteværdierne fra base-case-analysen blev substitueret med højere nytteværdier, som potentielt afspejler type 3 bedre.

7.3 Styrker og svagheder i relation til andre studier og diskussion af vigtige forskelle i resultatet

Lignende modeller er fundet i mere end ti sundhedsøkonomiske evalueringer, hvoraf fire har et godt sammenligningsgrundlag. Dette er evalueringer fra England, Canada, Sverige og Skotland, som alle har været en del af beslutningsgrundlaget for implementering af Spinraza i de pågældende lande (76,83,88,89).

Dette projekt og Englands har som de eneste konstrueret en type 3-specifik model, modsat kombinationsmodellerne af type 2 og 3 (late-onset), som i de andre studier (76,83,88,89). Det er mere oplagt at udføre en kombinationsmodel, da datagrundlaget for 'late-onset' er større, og de kliniske studier med publicerede data udelukkende er udført på late-onset. Til trods for dette er der valgt at lave en type 3- specifik model, fordi resultatet i højere grad vil afspejle de reelle omkostninger og effekter, selvom det kræver flere antagelser og estimerer for at kompensere for de manglende data. En kombinationsmodel vil underestimere både omkostninger og effekter, da den forventede livstid er kortere end for type 3.

En styrke ved dette projekt er, at der ikke findes andre publicerede sundhedsøkonomiske evalueringer af Spinraza, som inkluderer lige så mange sundhedsstadier, tilstande og komorbiditeter (76,83,88,89). Det giver et mere repræsentativt resultatet for type 3. Men for at kunne konstruere modellen har det krævet flere estimerer og antagelser end de andre studier. Flere antagelser er forbundet med større usikkerheder, men dette er valgt på baggrund af den sundhedsøkonomiske lærebog af Drummond, som fremsætter '*at beslutningsmodellens formål er at lukke hullet mellem evidens og hvad der kan forventes at ske*' (74).

Modellen præsenterer dog ikke alle sundhedsstadier og tilstande, men dem hvor der findes data eller information om. Ud fra dette er der gjort antagelser, hvor der er information om, hvordan faktorer påvirker patienterne eller omkostninger, eller som det er muligt at lave estimerer for.

Eftersom SMA er en sjælden sygdom, og Spinraza er et nyere orphan drug, er der en generel mangel på data. Derved er der forbundet både antagelser og usikkerheder ved alle de andre studier, men dette projekt rummer potentielt flere. For ingen modeller er korrekte, men nogle er nyttige, og derved vurderes det, at flere antagelser ikke gør modellen mere forkert end de andre studier (90).

Studierne fra Sverige, Canada, Skotland og England præsenterer en ICER på henholdsvis 2,3, 10,8, 14,1 og 71 millioner DKK. Sammenlignes dette projekts ICER på 3.952.419,64 DKK med disse andre studier, er resultatet hverken usædvanligt højt eller lavt (76,83,88,89).

Grunden til, at ICER fra dette projekt ligger tættest på studiet fra Sverige, er, fordi begge er baseret på nytteværdierne fra Lloyd et al. (2019), og forbruget af hjælpemidler i dette projekt er baseret på det svenske studie (46,67). Springet til det engelske studie skyldes, at der er opstillet to identiske alternativer for BSC og Spinraza med hensyn til sundhedsstadier, tilstande og sandsynligheder (91).

Her udgøres forskellen i omkostninger af prisen på Spinraza, og nytteværdien for patienter, som kan gå selv, er 0,05 højere for patienter i behandling med Spinraza. Modellen er udelukkende baseret på tilgængelig evidens, og derved er der meget lille usikkerhed omkring resultatet, og giver derved en høj inkrementel omkostning og lav inkrementel QALY. Metodisk står det engelske studie i kontrast til dette projekt, som er baseret på mange estimater og antagelser om både ressourceforbrug, effekter og omkostninger. Fremgangsmåden i dette projekt forventes at være mere retvisende om, hvilken omkostning per producerede QALY der opnås ved Spinraza-behandling sammenlignet med BSC.

Der er også forskel i, hvordan modellernes startes. Her har alle de andre studier valgt, at patienterne starter med det samme funktionsniveau, som patienterne i de kliniske studier har. Potentielt kan dette underestimere effekten af Spinraza, da det i virkeligheden forventes, at behandling med Spinraza opstartes, når patienten bliver diagnosticeret.

7.4 Projektets betydning: Mulige forklaringer og betydning for klinikere og beslutningstagere

Spinraza tilbydes på nuværende tidspunkt SMA-type 0, 1 og 2. Resultatet af dette projekt kan assistere beslutningstagere i, hvorvidt indikationerne for Spinraza skal udvides til at inkludere type 3. Selvom ICER er høj, kan omkostningseffektiviteten ikke vurderes på nuværende tidspunkt, da Danmark ikke anvender en tærskelværdi (92).

En fastsat tærskelværdi vil holde alle medikamenter op imod den samme standard, hvorved sundheden i samfundet vil blive maksimeret (93). Ligeledes giver dette incitament til medicinalproducenterne om bedre dataindsamling og en mere konkurrencedygtig pris (85,93). Men fastsættelse af en korrekt og konstant tærskelværdi argumenterer Blonda et al. (2021) for ikke at eksistere, da markedet er i konstant udvikling (93). I forlængelse heraf kan anvendelsen af tærskelværdier ved evalueringer af orphan drugs være tvetydig, da det er normen at orphan drugs ikke kan overholde selv de højeste tærskelværdier.

England implementerede Spinraza ved en ICER på knap 71 millioner DKK til trods for en tærskelværdi på maksimalt 700.000 DKK. Fastsættelse af selv en høj dansk tærskelværdi vil orphan drugs have svært ved at overholde (93,94).

Baker et al. (2011) argumenterer for, at tærskelværdier blandt andet kan fastsættes ud fra en betalingsvillighed (55). Denne metode er dog kritiseret for ikke at tage højde for sparsomme ressourcer og budgetbegrænsninger og skal derfor komplimenteres af andre metoder. I tilfældet med orphan drugs kunne det være relevant at undersøge muligheden for at bruge betalingsvillighed, som kunne afspejle samfundspræferencer, hvor sundhedsgevinsten hos dem med størst behov kan vægtes højere end hos sundere individer (95). Det kræver en undersøgelse af det danske samfund, som

Drummond et al. (2008) og Nord et al (2019) foreslår kan ske ved person-trade-off (PTO) metoden eller ved equity vægte (96,97). Dette bakkes op af de internationale guidelines, hvor sundhedsøkonomiske studier skal udføres fra et samfundsmæssigt perspektiv (96). Dette vil kræve, at nytteværdien af behandling med orphan drugs fastsættes af populationen og ikke patienterne (94,96,98). Disse metoder beskriver en mere simplificeret metode, hvor nytteværdien først vurderes af patienten eller pårørende, og herefter tilskrives samfundsvægte. Disse metoder kræver et arbejde i indsamlingen af samfundsdata, men vil tilføje et element af samfundsrelevant perspektiv til prioritering af ressourcer.

7.5 Ubesvarede spørgsmål og fremtidig forskning

Evalueringer på orphan drugs er yderst effektive til at identificere, inden for hvilke områder fremtidig forskning kunne bidrage til at højne kvaliteten og troværdigheden af resultatet. Men evalueringer af orphan drugs og sjældne sygdomme har en udfordring i, at det er svært at indsamle god evidens. Den begrænsede patientpopulation og heterogeniteten hos sjældne sygdomme gør det svært at indsamle et datasæt med lav spredning.

Dette projekt viser, at indsamling af mere valide og repræsentative nytteværdier for type 3 vil kunne bidrage med mindre usikkerhed omkring resultatet og gøre det mere validt.

Men sjældenheden af sygdommen og den lille patientpopulation gør det svært at rekruttere tilstrækkeligt med patienter til de kliniske studier til at reducere usikkerheden omkring resultatet (96). Yderligere, også grundet den lille patientpopulation, er epidemiologien ikke så kendt og forstået hos sjældne sygdomme, som gør det svært, at estimeringer af langtidseffekterne, udover follow-up for kliniske forsøg (96). Hvis sundhedsøkonomiske evalueringer af orphan drugs skal fortolkes og vurderes, som andre behandlinger, vil udfaldet ikke været til fordel for orphan drugs.

Det kan derfor være en fordel at investere i forskning af andre vurderingskriterier for evalueringer af orphan drugs. Viden om samfundspræferencer kan guide beslutningstagere i, hvilke beslutninger, kan skabe størst tilfredshed blandt populationen, selvom det ikke giver maksimerer sundheden (85,95,96).

8. Konklusion

Formålet med dette projekt var, at undersøge omkostningseffektiviteten af Spinraza sammenlignet med BSC i Danmark. Resultatet af den sundhedsøkonomiske model viste, at behandling med Spinraza giver en inkrementel QALY på 7,45, omkostning på 29.445.526,32 DKK og en ICER på 3.952.419,64. Set ud fra et danske perspektiv er det ikke muligt at vurdere Spinrazas omkostningseffektivitet, da der ikke er en fastsat tærskelværdi. Men ud fra eksisterende engelske tærskelværdier for orphan drugs er Spinraza ikke omkostningseffektiv.

Den tilgængelige datamængde var sparsom for både SMA-type 3 og Spinraza. Derfor var det forventeligt, at der var stor usikkerhed forbundet med resultatet. Dette blev undersøgt ved en række deterministiske sensitivitetsanalyser og en PSA, som viste, at de parametre med størst påvirkning af ICER var nytteværdier og Spinraza. Ved anvendte SD og usikkerhedsintervaller, var der ingen parametre, som kunne ændre vurderingen om, at Spinraza ikke er omkostningseffektiv.

Fremtidig forskning er nødvendig for at kunne reducere usikkerheden og gøre resultatet mere validt, men der er nogle udfordringer ved at fremskaffe data. Manglende viden om epidemiologi, lille patientpopulation og ekspederet godkendelse gør det svært, at indsamle data af god kvalitet.

9. Referencer

1. Torrent-Farnell J, Comellas M, Poveda JL, Abaitua I, Gutiérrez-Solana LG, Pérez-López J, et al. The view of experts on initiatives to be undertaken to promote equity in the access to orphan drugs and specialised care for rare diseases in Spain: A Delphi consensus. *Health Policy*. 2018 Jun 1;122(6):590–8.
2. Wästfelt M, Fadeel B, Henter JL. A journey of hope: Lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. Vol. 260, *Journal of Internal Medicine*. 2006. p. 1–10.
3. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, Costa E, Simoens S, Schaefer F, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 791–4.
4. The European Medicines Agency. Legal framework: orphan designation | European Medicines Agency [Internet]. www.ema.europa.eu. 2020 [cited 2021 Dec 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation/legal-framework-orphan-designation>
5. Drummond M, Towse A. Orphan drugs policies: A suitable case for treatment. Vol. 15, *European Journal of Health Economics*. Springer Verlag; 2014. p. 335–40.
6. Medicinrådet. Metodeændringens betydning for vurderingen af lægemidler til små patientgrupper/sjældne sygdomme [Internet]. [cited 2021 Dec 18]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/ao2boovc/notat-til-danske-regioner-om-metode%C3%A6ndringens-betydning-for-vurderingen-af-l%C3%A6gemidler-til-sm%C3%A5-patientgrupper-sj%C3%A6ldne-sygdomme-30-11-2020_adlegacy.pdf
7. Russman BS. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(8):946–51.
8. Russman BS, Iannaccone ST, Buncher CR, Samaha FJ, White M, Perkins B, et al. Spinal Muscular Atrophy: New Thoughts on the Pathogenesis and Classification Schema. *Journal of Child Neurology*. 1992;7(4):347–53.
9. Muskelsvindfonden. Spinraza forløbet kort [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://muskelsvindfonden.dk/artikler/spinraza-forloebet-kort/>
10. Medicinrådet. Medicinrådets anbefalinger vedrørende nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskeltrofi version 4.
11. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskeltrofi oktober 2017. 2017.
12. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen til patienter med 5q spinal muskeltrofi januar 2018. 2018.
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskeltrofi oktober 2017. 2017.
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskeltrofi version 3. 2018;(type 3):2. Available from: <http://www.medicinraadet.dk/media/8846/medicinraadets-anbefaling-vedr-nusinersen-spinraza-30.pdf>
15. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende nusinersen som standardbehandling til patienter med 5q spinal muskeltrofi pris forhandling 2017 [Internet]. 2018. Available from: <http://www.medicinraadet.dk/media/8846/medicinraadets-anbefaling-vedr-nusinersen-spinraza-30.pdf>
16. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets anbefaling af nusinersen til patienter med spinal muskeltrofi type 2 version 3. 2018;12.

17. Medicinrådet. Tillæg til Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af nusinersen til spinal muskelatrofi type 2 version 3. 2018;8–11.
18. Hansen SW. Medicinrådet fastholder Spinraza- anbefaling. 2020;2019–21.
19. Medicinrådet. Referat af 43. rådsmøde i Medicinrådet - ekstraordinært virtuelt møde. 2020;1–4.
20. Medicinrådet. Fagudvalgets afrapportering af data for nusinersen og indstilling om revurdering af anbefalingen. 2020;(April).
21. Medicinpriser. Produktvisning [Internet]. [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=458838>
22. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. 2021;16(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01771-y>
23. Trucco F, Ridout D, Scoto M, Coratti G, Main ML, Lofra RM, et al. Respiratory trajectories in type 2 and non-ambulant 3 Spinal muscular atrophy in the iSMAC cohort study. Neurology. 2020. 10.1212/WNL.00000000000011051.
24. Salort-Campana E, Quijano-Roy S. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease). Archives de Pediatrie [Internet]. 2020;27(7):7S23–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(20\)30273-6](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(20)30273-6)
25. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. Muscle and Nerve. 2021;63(5):668–77.
26. von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/nmd
27. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. Journal of Neurology. 2014;261(1):152–63.
28. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. Muscle and Nerve. 2019;60(4):409–14.
29. Wijngaarde CA, Brink RC, de Kort FAS, Stam M, Otto LAM, Asselman FL, et al. Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy. Neurology. 2019;93(2):E149–58.
30. Rehabiliteringscenter for Muskelsvind. Skandinavisk konsensusprogram for spinal muskelatrofi. 2015.
31. Muskelsvind R for. RehabiliteringsCenter for Muskelsvind SMA type III [Internet]. 2021. Available from: <https://rcfm.dk/diagnose/spinal-muskelatrofi-type-3-sma-3/>
32. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular disorders : NMD [Internet]. 2018;28(3):197–207. Available from: [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(17\)31290-7/fulltext](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(17)31290-7/fulltext)
33. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. Neuromuscular Disorders [Internet].

- 2018;28(2):103–15. Available from: [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(17\)31284-1/fulltext](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(17)31284-1/fulltext)
34. American's Health Insurance Plans. Drug Prices for Rare Diseases Skyrocket While Big Pharma Makes Record Profits [Internet]. AHIP.org. 2019 [cited 2021 Dec 10]. Available from: <https://www.ahip.org/drug-prices-for-rare-diseases-skyrocket-while-big-pharma-makes-record-profits/>
 35. Amgros. Tillæg til Amgros sundhedsøkonomiske analyse-budgetkonsekvenser [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 10]. Available from: https://medicinraadet.dk/media/4z2dq23v/till%C3%A6g_til_amgros_sundheds%C3%B8konomiske_analyse_vedr-_nusunersen_adlegacy.pdf
 36. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. 2020.
 37. Finansministeriet. Den samfundsøkonomiske diskonteringsrente. 2018.
 38. Vázquez-Costa JF. Natural history data in adults with SMA. [Internet]. Vol. 19, *Lancet Neurology*. Department of Neurology, Motor Neuron Unit, Hospital Universitario y Politecnico La Fe, Valencia 46026, Spain; Centro de Investigacion Biomedica en Red de Enfermedades Raras, Valencia, Spain; Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain: Elsevier B.V.; 2020. p. 564–5. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=c8h&AN=144213413&site=ehost-live>
 39. Granata C, Merlini L, Magni E, Marini ML, Stagni SB. Spinal muscular atrophy: natural history and orthopaedic treatment of scoliosis. *Spine*. 1989 Jul;14(7):760–2.
 40. Exposito J, Natera-de Benito D, Carrera L, Frongia A, Alarcón M, Borrás A, et al. Longitudinal study of the natural history of spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Neuromuscular Disorders* [Internet]. 2019;29:S132. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002483490&from=export>
 41. Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruiterkamp-Versteeg M, van Engelen BG, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *Journal of Neurology*. 2008;255(9):1400–4.
 42. Marquet A, Seabrook T, Hermosilla R, Czech C, Ramey G, Jordan P, et al. The european prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data. *Annals of Neurology* [Internet]. 2016;80:S366. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612931194&from=export>
 43. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the neurological sciences*. 1997 Feb;146(1):67–72.
 44. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537?term=NCT+02292537&draw=2&rank=1>
 45. Tillmann RP, Ramsey D, Main M, Mayhew A, Muni-Lofra R, Scoto M, et al. Revised hammersmith scale (RHS) and hammersmith functional motor scale extended (HFMSE) for spinal muscular atrophy (SMA), a longitudinal comparison of captured disease progression. *Developmental Medicine and Child Neurology* [Internet]. 2017;59:43. Available from:

- <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620214674&from=export>
46. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *Journal of child neurology*. 2011 Dec;26(12):1499–507.
 47. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M. *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. 6.2. COchrane; 2021.
 48. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. PRISMA flowdiagram [Internet]. prisma-statement-org. 2020 [cited 2021 Dec 20]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>
 49. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation of the quality of life benefits associated with treatment for spinal muscular atrophy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2019;11:615–22.
 50. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6.
 51. Statistikbanken.dk [Internet]. DST.dk. 2020. Available from: <https://www.statistikbanken.dk/>
 52. Danmarks statistik. Danmarks statistik middellevetid [Internet]. 2020. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/befolkning-og-valg/doedsfald-og-middellevetid/middellevetid>
 53. Coe JD, Smith JS, Berven S, Arlet V, Donaldson W, Hanson D, et al. Complications of spinal fusion for scheuermann kyphosis: A report of the scoliosis research society morbidity and mortality committee. *Spine*. 2010;35(1):99–103.
 54. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen (ISIS 396443) in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Dec 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02292537?term=nct02292537&draw=2&rank=1>
 55. Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle & nerve*. 2020 Feb;61(2):222–6.
 56. Stauber AJ, Hackel N, Greckl E, Schoser B, Walter MC. Nusinersen treatment in longstanding adult SMA type 3 patients. *Journal of Neuromuscular Diseases* [Internet]. 2018;5:S362–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624073207&from=export>
 57. Stolte B, Bois JM, Bolz S, Kizina K, Totzeck A, Schlag M, et al. Minimal clinically important differences in functional motor scores in adults with spinal muscular atrophy. *European Journal of Neurology*. 2020;27(12):2586–94.
 58. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2020;7(3):257–68.
 59. Park J-M, Min Y-S, Park D, Park J-S. Effect of Nusinersen in a late onset spinal muscular atrophy patient for 14 months: A case report. *Medicine*. 2021 Jan;100(1):e24236.
 60. Mendonca RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2021;8(1):101–8.
 61. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignion L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019 May;92(21):e2492–506.

62. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, Bolz S, Schlag M, Ose C, et al. Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. *Scientific reports*. 2020 Jul;10(1):11069.
63. Danmarksstatistik. Statistikbanken befolkningstal . 2021.
64. Nationalbanken. Valutakurser [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.nationalbanken.dk/da/mobil/Sider/Valutakurser.aspx>
65. Danmarks Statistik. Forbrugerprisindeks [Internet]. [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/oekonomi/prisindeks/forbrugerprisindeks?tab=dok>
66. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [Internet]. Medicinrådet; 2020. Available from: https://medicinraadet.dk/media/3s2hplgz/værdisætning-af-enhedsomkostninger-vers-1-4_adlegacy.pdf
67. Løn efter arbejdsfunktion, sektor, aflønningsform, lønmodtagergruppe, lønkomponenter og køn - Statistikbanken - data og tal [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.statbank.dk/statbank5a/SelectVarVal/Define.asp?MainTable=LONS20&TabStrip=Select&PLanguage=0&FF=20>
68. Produktvisning - www.medicinpriser.dk [Internet]. [cited 2021 Nov 15]. Available from: <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=458838>
69. Biogen. Dosing | SPINRAZA® (nusinersen) [Internet]. [cited 2021 Nov 6]. Available from: https://www.spinraza.com/en_us/home/taking-spinraza/dosing.html
70. Danish Health Data Authority. Takstsystem 2020. Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. 2020;1–99. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/-/media/sds/filer/finansiering-og-afregning/takster/2020/takstvejledning-2020.pdf>
71. Danish Health Data Authority. Takstsystem 2020. Sundhedsdatastyrelsen. 2020;1–99.
72. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. 2020.
73. Herlev Hospital. Praktisk information om de kliniske diaetister [Internet]. [cited 2021 Dec 7]. Available from: <https://www.herlevhospital.dk/afdelinger-og-klinikker/diaetister/Sider/Praktisk-information-om-de-kliniske-diaetister.aspx>
74. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4. Vol. 4. Oxford: Oxford University Press; 2015.
75. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 4. Vol. 4. Oxford: Oxford University Press; 2015.
76. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2019;37(6):845–65. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00769-6>
77. Ehlers LH, Vestergaard AS. *Costing in Health Economic Evaluation*. 1st ed. Aalborg University Press; 2019.
78. Aspen Bad Oldesloe GmbH. Ventoline indlægsseddel. GlaxoSmithKline Pharma A/S; 2021.
79. Fox-Rushby J, Cairns J. *Economic evaluation*. 1st ed. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2005.
80. Briggs AH, Sculpher MJ, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.
81. Paul Tappenden A, Kaltenthaler E, Rawdin A, Assistant R, Simonds A, of Respiratory P, et al. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy: A Single Technology Appraisal. 2018.
82. Sørensen J, Gudex C, Davidsen M, Brønnum-Hansen H, Pedersen KM. Danish EQ-5D population norms. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2009;37(5):467–74.

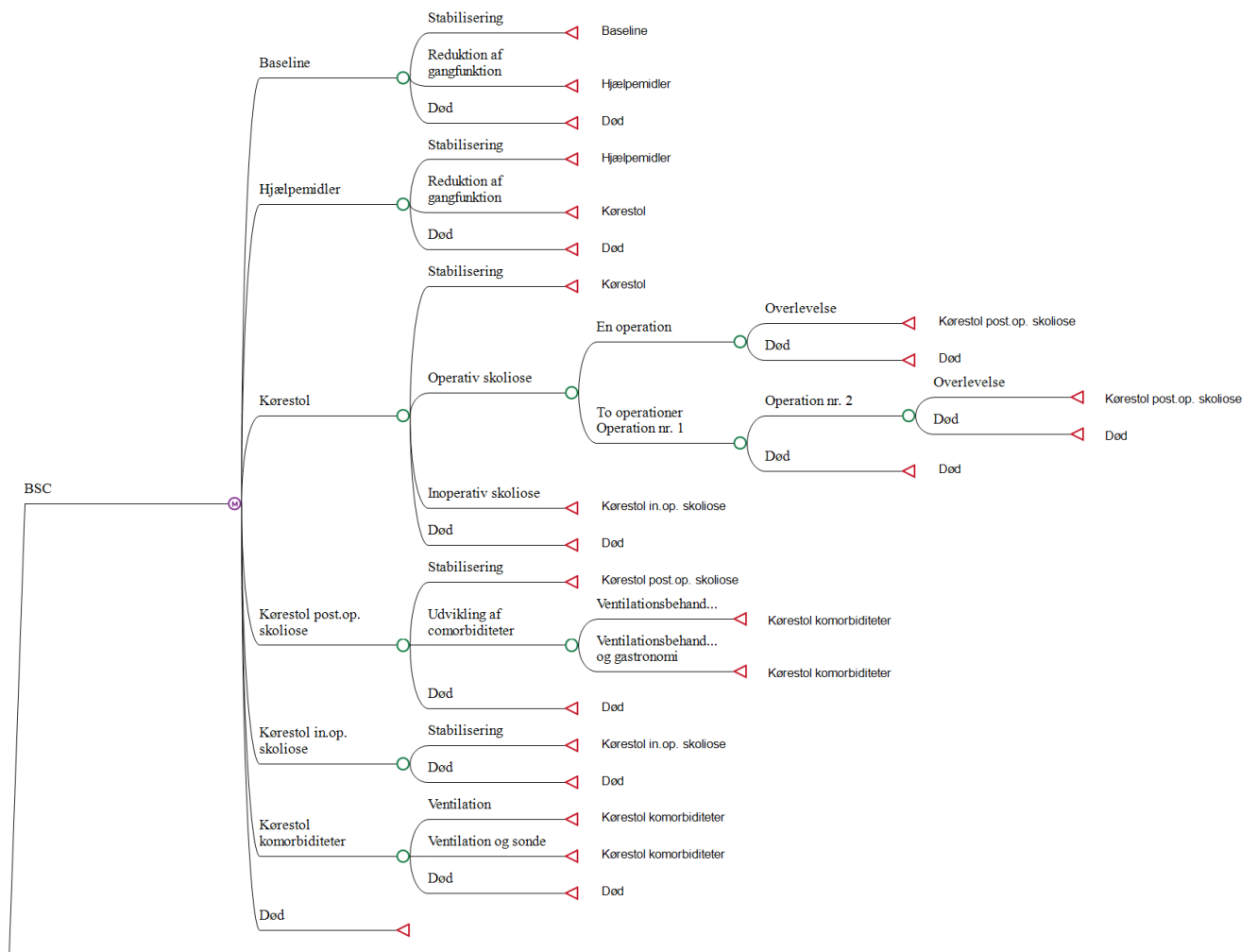
83. Institute for Clinical and Economic Review. ICER Issues Final Report on Spinraza and Zolgensma, Provides Policy Recommendations Related to Pricing and Coverage of Treatments for Spinal Muscular Atrophy [Internet]. 2AD [cited 2020 Jun 26]. Available from: <https://icer-review.org/announcements/icer-issues-final-report-on-sma/>
84. Rabat vi i gennemsnit har fået fra leverandørerne de sidste 12 måneder - Amgro [Internet]. [cited 2021 Nov 10]. Available from: <https://amgro.dk/om-amgro/rabat-vi-i-gennemsnit-har-faaet-fra-leverandoeerne-de-sidste-12-maaneder/>
85. Berdud M, Drummond M, Towse A. Establishing a reasonable price for an orphan drug. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2020 Sep 4;18(1).
86. TreeAge. TreeAge Pro Healthcare 2021 User's Manual. 2021.
87. British Medical Journal. BMJ Guidance for authors. *INTERdisciplina*. 2017;5(12):132.
88. CADTH. CADTH Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report. 2020.
89. The Scottish Medicines Consortium. The Scottish Medicines Consortium assessment of Spinraza [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3415/nusinersen-spinraza-final-april-2018-for-website.pdf>
90. Briggs AH, Sculpher MJ, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press; 2006.
91. G. Ellis A, Mickle K, Herron-Smith S, M. Kumar V, Cianciolo L, Seidner M, et al. Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value. England; 2019.
92. Danske Regioner, Lægemedel Industri Forening. Danske Regioners høring vedrørende ændringer i Medicinrådet [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 20]. Available from: https://www.regioner.dk/media/12357/lifs-hoeringssvar-om-aendring-mrs-metoder-20092019_lif-final.pdf
93. Blonda A, Denier Y, Huys I, Simoens S. How to Value Orphan Drugs? A Review of European Value Assessment Frameworks. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12(May):1–16.
94. Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2007 Jan;23(1):36–42.
95. Silva EN da, Sousa TRV. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible? *Cadernos de Saúde Pública*. 2015;31(3):496–506.
96. Drummond MF. Challenges in the economic evaluation of orphan drugs. *Eurohealth Vol 14 No 2*. 2008;14(2):16–7.
97. Nord E, Daniels N, Kamlet M. QALYs: Some challenges. In: *Value in Health*. Blackwell Publishing Inc.; 2009.
98. Wright K, Golder S, Lewis-Light K. What value is the CINAHL database when searching for systematic reviews of qualitative studies? *Systematic Reviews*. 2015;4(1):1–8.
99. Rae AR, Savery ME, Mork JG, Demner-Fushman D, Hill L. A High Recall Classifier for Selecting Articles for MEDLINE Indexing [Internet]. Available from: <http://github.com/>
100. Cochrane. Cochranelibrary about us [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 20]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-library>
101. Gusenbauer M, Haddaway NR. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Research Synthesis Methods*. 2020 Mar 1;11(2):181–217.
102. Eriksen MB, Christensen JB, Frandsen TF. Embase er et centralt værktøj til medicinsk litteratursøgning. *Ugeskrift for Læger*. 2016;178(17):1610–3.

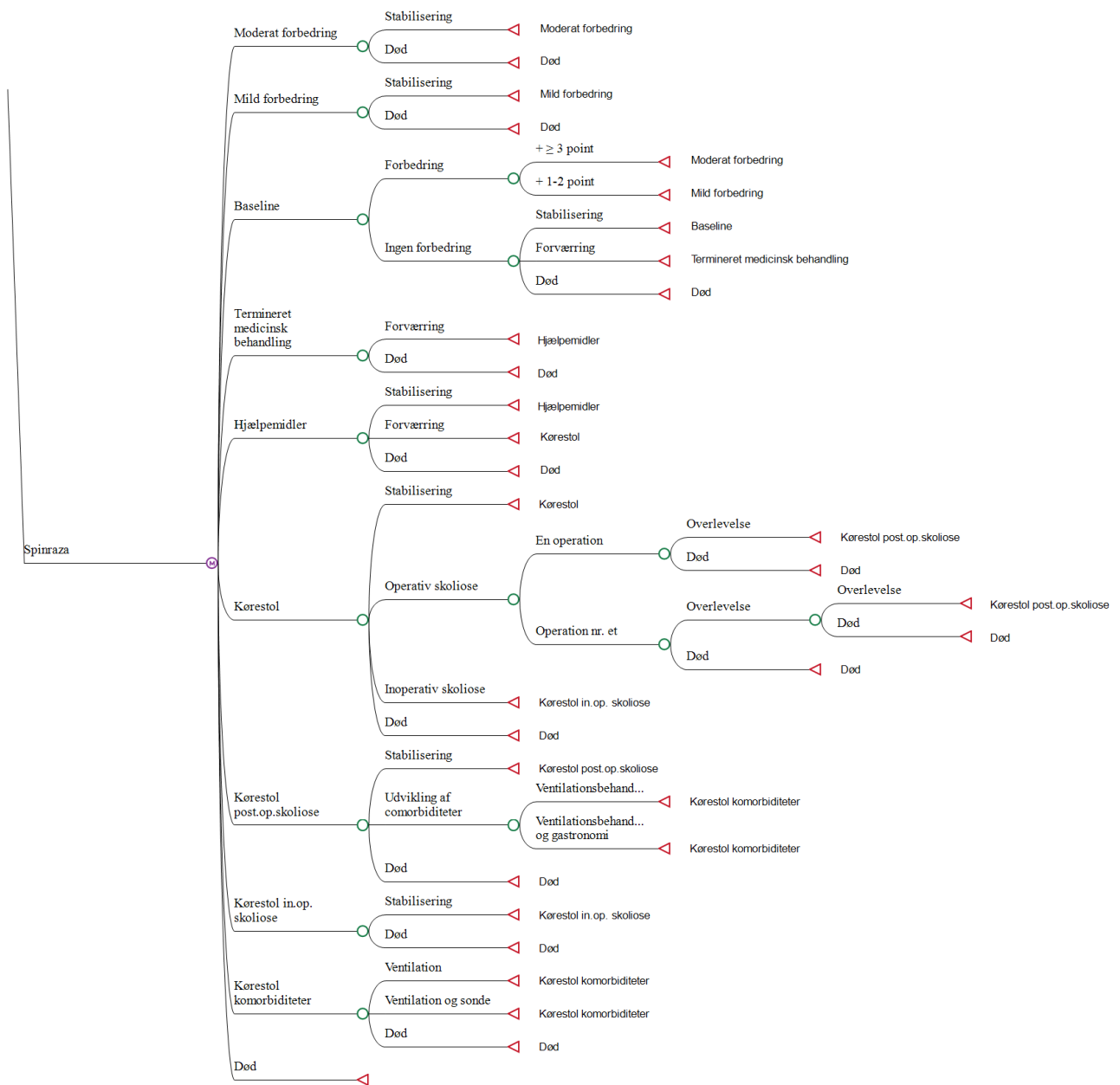
103. Wright K, Golder S, Lewis-Light K. What value is the CINAHL database when searching for systematic reviews of qualitative studies? *Systematic Reviews*. 2015;4(1):1–8.
104. About | Elsevier Scopus Blog [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://blog.scopus.com/about>
105. ClinicalTrials.gov Background - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background>
106. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: Transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3–6.
107. Biogen. Intrathecal administration with SPINRAZA (nusinersen).
108. Aalborg Universitetshospital. Operation for rygsækvhed (skoliose) hos børn under 18 år [Internet]. <https://aalborguh.rn.dk/>. 2021 [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://aalborguh.rn.dk/undersogelse-og-behandling/ortopaedkirurgi-aalborg/ortopaedkirurgi?rnid=hooa01-202#h3_2
109. Netdoktor.dk. Skævhed i ryggen (skoliose) [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://netdoktor.dk/ordbog/skaevhed-i-ryggen-skoliose.htm>
110. Lægehåndbogen Sundhed dk. Skoliose [Internet]. Sundhed.dk. 2020 [cited 2021 Dec 9]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/ortopaedi/skoliose/>
111. Aalborg Universitetshospital. Operation for rygsækvhed (skoliose) hos børn under 18 år [Internet]. <https://aalborguh.rn.dk/>. 2021 [cited 2021 Oct 19]. Available from: https://aalborguh.rn.dk/undersogelse-og-behandling/ortopaedkirurgi-aalborg/ortopaedkirurgi?rnid=hooa01-202#h3_2
112. Aalborg Universitetshospital. AUH skoliose operation [Internet]. [cited 2021 Nov 7]. Available from: <https://aalborguh.rn.dk/undersogelse-og-behandling/ortopaedkirurgi-aalborg/ortopaedkirurgi?rnid=hooa01-202>
113. Ergoterapiafdelingen AUF. Stabiliserende operation ved skoliose. Aarhus Universitetshospital; 2012.
114. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. Medicinrådet; 2020.
115. Sundhedsdatastyrelsen. Takstsystem 2021. 2021;99.
116. Dansk Sundhedsinstitut, Rasmussen SR, Ankjær-jensen A, Sundhedsinstitut D. Genoptræning under forandring DSI rapport. 2009.
117. Region Sjælland. Forløbsprogram for patienter med rygproblemer. 2012.
118. Fysioterapi til indlagte patienter der har fået foretaget stabiliserende rygkirurgi i lumbal og/eller thorakal columna [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://pri.rn.dk/Sider/17515.aspx>
119. Dansk Sundhedsinstitut, Rasmussen SR, Ankjær-jensen A, Sundhedsinstitut D. Genoptræning under forandring DSI rapport. 2009.
120. Sundheds- og Ældreministeriet. Vejledning om genoptræning og vedligeholdelsestræning i kommuner og regioner [Internet]. Sundhedsloven 2018 p. 1–41. Available from: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=202373%0Ahttps://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=202373%0Ahttps://www.retsinformation.dk/pdfPrint.aspx?id=164990>
121. Rehabiliteringscenter for Muskelsvind. Udredning og behandling af nye SMA-patienter [Internet]. Vol. 3. Available from: <https://rcfm.dk/wp-content/uploads/2017/09/SMA-familieguide.pdf>

122. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017 Aug;12(1):141.
123. Supplementary Materials to Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden.
124. Finansministeriet. Den samfundsøkonomiske diskonteringsrente [Internet]. 2018. Available from: https://fm.dk/media/10174/dokumentationsnotat_-_den-samfundsoekonomiske-diskonteringsrente.pdf
125. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(6):845–65.
126. Livet som Senior. Hjælpemiddelpriser livet som senior [Internet]. [cited 2021 Dec 20]. Available from: <https://www.livetsomsenior.dk/>
127. Lægemiddelstyrelsen. Medicintilskudsgrænser [Internet]. www.laegemiddelstyrelsen.dk. 2021. Available from: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/beregn-dit-tilskud/tilskudsgraenser/>
128. Regionernes og Kommunernes Løndatakontor. Regionernes og Kommunernes Løndataregister [Internet]. <https://www.krl.dk/>. [cited 2021 Nov 1]. Available from: <https://www.krl.dk/#/sirka>
129. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021;16(1):1–9.
130. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *Journal of Neurology*. 2014;261(1):152–63.
131. Trucco F, Ridout D, Scoto M, Coratti G, Main ML, Lofra RM, et al. Respiratory trajectories in type 2 and non-ambulant 3 Spinal muscular atrophy in the iSMAC cohort study. *Neurology*. 2020 Jan;96(4):10.1212/WNL.0000000000011051.

10. Bilag

10.1 Markov model





10.2 Alder, cyklusnummer og dødelighed

Bilag for cyklus nummer med korresponderende alder, folketal, antal døde og den beregning p_død. BEF5 og DOD er baseret på de seneste opgørelser i Statistikbanken fra 2020

P_død er beregnet som antal døde (DOD) divideret med befolkningstallet (BEF5) for hver cyklus (52,63).

Cyklus nummer	Alder (år)	Befolkningstal BEF5	Antal døde DOD	P_død
0	4	60475	1	0,00001653576
1	5	56899	5	0,00008787501
2	6	55456	6	0,000108194
3	7	54653	3	0,00005489177
4	8	56639	6	0,000105934
5	9	57733	1	0,00001732112
6	10	61996	8	0,000129041
7	11	61437	7	0,000113938
8	12	63595	4	0,00006289803
9	13	62826	2	0,00003183395
10	14	63672	8	0,000125644
11	15	62794	11	0,000175176
12	16	63099	8	0,000126785
13	17	62996	13	0,000206362
14	18	62412	14	0,000224316
15	19	63327	11	0,000173702
16	20	64785	18	0,000277842
17	21	63906	22	0,000344256
18	22	63760	28	0,000439147
19	23	65033	22	0,00033829
20	24	65110	31	0,000476117
21	25	67290	26	0,000386387
22	26	67069	28	0,000417481
23	27	64664	30	0,000463937
24	28	64561	34	0,000526634
25	29	61125	39	0,000638037
26	30	60230	27	0,000448282
27	31	58186	38	0,000653078
28	32	55692	30	0,000538677
29	33	53093	21	0,000395532

30	34	52136	28	0,000537057
31	35	50667	47	0,000927625
32	36	48629	40	0,000822554
33	37	47790	45	0,00094162
34	38	49312	52	0,00105451
35	39	49621	46	0,000927027
36	40	53344	58	0,001087283
37	41	55291	56	0,001012823
38	42	57453	70	0,001218387
39	43	57298	65	0,00113442
40	44	60289	103	0,001708438
41	45	66235	98	0,00147958
42	46	65132	102	0,00156605
43	47	65299	112	0,001715187
44	48	68620	140	0,002040222
45	49	68054	154	0,002262909
46	50	63973	142	0,002219686
47	51	63875	209	0,003272016
48	52	66482	208	0,003128666
49	53	72122	257	0,003563406
50	54	77840	292	0,003751285
51	55	75041	314	0,004184379
52	56	72877	332	0,004555621
53	57	71380	357	0,005001401
54	58	66976	384	0,005733397
55	59	65168	451	0,006920575
56	60	64494	451	0,006992899
57	61	61894	496	0,008013701
58	62	62106	552	0,00888803
59	63	61674	659	0,010685216
60	64	61892	648	0,010469851
61	65	60711	700	0,011530036
62	66	59329	820	0,013821234
63	67	59869	817	0,013646461
64	68	58076	902	0,015531373
65	69	56842	991	0,017434292
66	70	57839	1072	0,018534207
67	71	56911	1099	0,019310854

68	72	59359	1235	0,020805607
69	73	62381	1434	0,022987769
70	74	63123	1543	0,024444339
71	75	59278	1706	0,028779648
72	76	54264	1686	0,031070323
73	77	48667	1681	0,034540859
74	78	44391	1561	0,035164786
75	79	37812	1522	0,040251772
76	80	35153	1691	0,048104003
77	81	31929	1742	0,054558552
78	82	29821	1769	0,059320613
79	83	26923	1877	0,069717342
80	84	23644	1782	0,075367958
81	85	20445	1879	0,091905111
82	86	18072	1856	0,10270031
83	87	15433	1856	0,120261777
84	88	13325	1716	0,128780488
85	89	11244	1663	0,147901103
86	90	9586	1577	0,164510745
87	91	7808	1528	0,195696721
88	92	6659	1388	0,208439706
89	93	5175	1242	0,24
90	94	4241	1144	0,269747701
91	95	3171	905	0,285398928
92	96	2390	672	0,281171548
93	97	1678	536	0,31942789
94	98	1059	445	0,420207743
95	99+	1918	924	0,481751825
96	100	0	0	0
97	101	0	0	0
98	102	0	0	0
99	103	0	0	0
100	104	0	0	0

10.3 Litteratursøgning

Formål

Formålet med litteratursøgningen er at finde effekter og omkostninger til Markov modellen

Database	Begrundelse
PubMed	Den største frit tilgængelige internationale database. Hovedpart af litteratur er biomedicin, sundhedsområder som bl.a. biovidenskab (99).
Cochrane Library	Indeholder forskellige typer af evidens relevante for sundhedspersonale og til at informere beslutningstagere i sundhedsfeltet (100,101)
Embase	Har den 5-30% overlap med PubMed, men supplere med en bedre dækning af den sundhedsvidenskabelige forskningslitteratur inden for fysioterapi, ernæring og ergoterapi (101,102). Den indeholder desuden flere europæiske tidsskrifter end PubMed.
Cinahl	Sundhedsfaglig database med unikke publikationer specielt inden for sygepleje, ergoterapi og patientpleje (101,103).
Scopus	Multidisciplinær og den største abstract database, som er peer-reviewed, inklusiv journaler, bøger m.fl. (101,104).
EconLit	En del af ProQuest databasen. Indeholder økonomi-relateret publikationer, inklusiv peer-reviewed tidsskrifter, artikler, bøger m.fl.
ClinicalTrials.gov	Databasen er samling af private og offentlige finansieret kliniske forsøg. Herunder er alle kliniske studier på Spinraza opgivet. Resultat rapporteringen er mere fyldestgørende end de publicerede artikler, som kan forventes identificeret på de andre databaser. Desuden er NCT for forsøgene forbundet direkte med publicerede studier, således alle forbundet publiceringer identificeres, som en ekstra sikkerhedsforanstaltning (105).

Inklusions- og eksklusionskriterier for søgning på effekter

Database	Kriterie	Begrundelse
Alle	Sygdom	Sygdomskategorien skal begrænses til SMA type 3. Studier hvor type 2 og 3 er grupperet, eventuelt under navnet 'late-onset SMA' medtages.
Alle	Sprog	Engelsk eller dansk
PubMed Embase Cinahl	Alders begrænsning	Filtre til begrænsning af alder, hvor det var muligt. Alderen blev sat så tæt filtrerne tillod til 2 år – livstid.

Tabel 10.1: Inklusions- og eksklusionskriterier for søgninger

Søgeprotokollen er opdelt i to separate søgninger. Her blev der søgt på SMA type 3 og henholdsvis effekter og omkostninger (se Tabel 10.2 og Tabel 10.3).

#1 - Sygdom	#2 - Effekt
"SMA type 3"	Quality of life HRQoL
"SMA type III"	QALY HFMSE

"Spinal muscular atrophy type III" "Spinal muscular atrophy type 3" "Adult Onset Spinal Muscular atrophy" "Adult Spinal Muscular atrophy" "Late-onset spinal muscular atrophy" "Type III spinal muscular atrophy" "Type 3 spinal muscular atrophy" "Kugelberg Welander disease" "Kugelberg welander syndrome"	DALY Utility PRO PROM	RULM 6MWT Effect Efficacy Effectiveness
---	--------------------------------	---

Tabel 10.2: Oversigtstabel af søgetermer brugt ved søgningen på type 3 og effekter

#1 - Sygdom	#3 - Omkostninger	
"SMA type 3" "SMA type III" "Spinal muscular atrophy type III" "Spinal muscular atrophy type 3" "Adult Onset Spinal Muscular atrophy" "Adult Spinal Muscular atrophy" "Late-onset spinal muscular atrophy" "Type III spinal muscular atrophy" "Type 3 spinal muscular atrophy" "Kugelberg Welander disease" "Kugelberg welander syndrome"	Cost Economic Evaluation CC Cost of illness CBA CEA CUA Burden of disease	Cost of living Price Healthcare cost Health resource allocation Health resource utilization Economic impact

Tabel 10.3: Oversigtstabel af søgetermer brugt ved søgning på type 3 og omkostninger.

Søgetermer – Effekter

PubMed

Dato: 3/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 - 2021

	AND	
	Sygdom	Effekter

OR	<i>'friteksttermer'</i>	Quality-Adjusted Life Years [Mesh] Patient Reported Outcome Measures [Mesh:NoExp]
		<i>'friteksttermer'</i>

Tabel 10.4: Søgetermer anvendt ved søgning i PubMed på type 3 og effekter

Embase

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 - 2021

	AND	
OR	Sygdom	Effekter
	Kugelberg Welander disease/de [Emtree] <i>Fritekststermer</i>	Quality adjusted life years/exp/mj [Emtree] Disability-adjusted life year/exp [Emtree] Utility value/exp [Emtree] Patient-reported outcome/mj [Emtree] Hammersmith functional motor scale expanded/exp [Emtree] <i>Fritekststermer</i>

Tabel 10.5: Søgetermer anvendt ved søgning i Embase på SMA og effekter

Cochrane Library

Dato: 26/4 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 - 2021

	AND	
OR	Sygdom	Effekter
	Spinal Muscular Atrophy [Mesh] <i>'friteksttermer'</i>	Quality-Adjusted Life Years/exp [Mesh] Patient-Reported Outcome Measures/unexp [Mesh] Walk Test/exp [Mesh] <i>'friteksttermer'</i>

Tabel 10.6: Søgetermer anvendt ved søgning i Cochrane Library på SMA og effekter

Cinahl

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

	AND	
OR	Sygdom	Effekter
	Spinal Muscular Atrophy [MM] 'friteksttermer'	Quality-Adjusted Life Years [MH] Patient-Reported Outcomes [MM] Outcomes (Health Care)+ [MH] 'friteksttermer'

Tabel 10.7: Søgetermer anvendt ved søgning i Cinahl på SMA og effekter

Scopus

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

	AND	
OR	Sygdom	Effekter
	'friteksttermer'	'friteksttermer'

Tabel 10.8: Søgetermer anvendt ved søgning i Scopus på SMA og effekter

Econlit

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

	AND	
OR	Sygdom	Effekter
	'friteksttermer'	'friteksttermer'

Tabel 10.9: Søgetermer anvendt ved søgning i Econlit på SMA og effekter

Clinicaltrials.gov

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

Søgningen i clinicaltrials.gov er udformet lidt anderledes. Databasen indeholder kliniske studier og søgningen vil blive anvendt til sandsynligheden og ikke nytteværdier. Der er derfor søgt på sygdommen kombineret med Spinraza (der også kendes som nusinersen)

	AND	
OR	Sygdom	Medikament
	Spinal muscular atrophy 'late-onset'	Spinraza
	Spinal muscular atrophy type 3	Nusinersen

Tabel 10.10: Søgetermer anvendt ved søgning i clinicaltrials.gov

Søgeord – Omkostninger

PubMed

Dato: 3/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

	AND	
OR	Sygdom	Omkostninger
	'friteksttermer'	Economic evaluation [Mesh] Costs and Cost Analysis"[Mesh] Cost of illness [Mesh] Cost-benefit analysis [Mesh] Cost-effectiveness analysis [Mesh] Cost-utility analysis [Mesh] Cost-control [Mesh] Cost of living [Mesh] Cost-minimization analysis [Mesh] Health Care Costs [Mesh] 'friteksttermer'

Tabel 10.11: Søgetermer anvendt ved søgning i PubMed på SMA og omkostninger

Embase

Dato: 4/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

OR	AND	
	Sygdom	Omkostninger
	Kugelberg Welander disease/de [Emtree] <i>'friteksttermer'</i>	Health care costs/exp [Emtree] Cost/exp/mj [Emtree] economic evaluation/exp [Emtree] cost benefit analysis/exp [Emtree] cost control/exp [Emtree] cost effectiveness analysis/exp [Emtree] cost minimization analysis/exp [Emtree] cost illness/exp [Emtree] cost utility analysis/exp [Emtree] disease burden/exp [Emtree] price/exp/mj [Emtree] economic impact/exp [Emtree] health care utilization/exp [Emtree] <i>'friteksttermer'</i>

Tabel 10.12: Søgetermer anvendt ved søgning i Embase på SMA og omkostninger

Cochrane Library

Dato: 26/4 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

OR	AND	
	Sygdom	Omkostninger
	Spinal Muscular Atrophy [Mesh] <i>'friteksttermer'</i>	Cost and Cost Analysis [MESH] Cost-Benefit Analysis [Mesh] Cost-Utility Analysis [Mesh] Cost-Effectiveness Analysis [Mesh] Economic Evaluations [Mesh] Cost Control [Mesh] Cost of Illness [Mesh] Health Care Costs [Mesh] Cost Analysis [Mesh]

		Cost-Minimization Analysis [Mesh] Burden of disease [Mesh] 'friteksttermer'
--	--	---

Tabel 10.13: Søgetermer anvendt ved søgning i Cochrane Library på SMA og omkostninger

Cinahl

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

	AND	
	Sygdom	Omkostninger
OR	Spinal Muscular Atrophy [MM] 'friteksttermer'	Cost and Costs Analysis+ [MH] Cost Benefit Analysis [MM] Cost-effectiveness analysis [MJ] Cost-utility analysis [MJ] Cost Control+ [MM] Cost Minimaization analysis [MJ] Cost of living [MM] Nursing Costs [MM] Health Facility Costs [MM] Economic Aspects of Illness [MH] Economic Value of Life [MM] Caregiver burden [MM] Healthcare Costs+ [MM] 'friteksttermer'

Tabel 10.14: Søgetermer anvendt ved søgning i Cinahl på SMA og omkostninger

Scopus

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 – 2021

	AND	
OR	Sygdom	Omkostninger
	'friteksttermer'	'friteksttermer'

Tabel 10.15: Søgetermer anvendt ved søgning i Scopus på SMA og omkostninger

Econlit

Dato: 5/6 - 2021

Seneste opdateret: 27/10 - 2021

	AND	
OR	Sygdom	Omkostninger
	'friteksttermer'	'friteksttermer'

Tabel 10.16: Søgetermer anvendt ved søgning i Econlit på SMA og omkostninger

Resultater af søgningerne

Resultater PubMed

Der er opgivet ekstra eksklusionstermer som specifik for netop denne søgning. Resultaterne for begge søgningerne viste en række irrelevante studier. Disse omhandlede både andre sygdomme, aldersgrupper og medikamenter. De hyppigst optrædende blev ekskluderet ved en ekstra fritekstsøgning

	Søgetermer	Antal hits
#1	Sygdom	5.791
#3	Omkostninger	1.244.968
#4	#1 AND #2	885
#5	#1 AND #3	123
#6	NOT onasemnogene NOT newborn NOT screening NOT infant* NOT zolgensma NOT olesoxime NOT hodking* NOT ALS NOT prenatal NOT bromide	
#7	Filter: Language English and Danish	
#6	Filter: Age from 2 - 69+ years	
#8	#4 AND #5 AND #6 NOT #4	285
#9	#5 AND #5 AND #6 NOT #4	30

Tabel 10.17: Søgestreng, filtre samt antal hits forbundet med søgning på SMA, effekter og omkostninger i PubMed

Resultater EMBASE

Der er opgivet ekstra eksklusionstermer som specifik for netop denne søgning. Efter søgning på #1 AND #2 viste resultatet en række studier, som ikke var relevante. Herunder studier på andre medikamenter end Spinraza. Disse og de korresponderende kliniske studier blev ekskluderet ved navn.

	Søgetermer	Antal hits
#1	Sygdom	792
#2	Effekter	6.883.085
#3	Omkostninger	1.392.997
#4	Filter: Language English and Danish	
#5	Filter: Age group 1-65 + years	
#6	zolgensma:ti,ab,kw' NOT 'onasemnogene abeparvovec':ti,ab,kw NOT 'risdiplam':ti,ab,kw NOT mri NOT starfish NOT 'avxs 101' NOT bromide NOT biomarker NOT branaplam NOT covid NOT topaz NOT albuterol NOT screening NOT AVXS-101 NOT olesoxime	
#8	#1 AND #2 AND #4 AND #5 NOT #6	128
#4	Filter: Language English and Danish	
#5	Filter: Age group 1-65 + years	
#6	zolgensma:ti,ab,kw' NOT 'onasemnogene abeparvovec':ti,ab,kw NOT 'risdiplam':ti,ab,kw NOT mri NOT starfish NOT 'avxs 101' NOT bromide NOT biomarker NOT branaplam NOT covid NOT topaz NOT albuterol NOT screening NOT AVXS-101 NOT olesoxime	
#8	#1 AND #2 AND #4 AND #5 NOT #6	128
#9	#1 AND #3 AND #4	23

Tabel 10.18: Søgstreng, filtre samt antal hits forbundet med søgning på SMA, effekter og omkostninger i Embase

Resultater Cochrane Library

#1	Sygdom	94
#2	Effekter	942.787
#3	Omkostninger	66.567
#4	#1 AND #2	2
#5	#1 AND #3	2

Tabel 10.19: Søgstreng, filtre samt antal hits forbundet med søgning på SMA, effekter og omkostninger i Cochrane Library

Resultater Cinahl

	Søgetermer	Antal hits
#1	Sygdom	776
#2	Effekter	221.268
#3	Omkostninger	97.519
#4	Filter: Language English and Danish	
#5	Filter: Age 2 – 65+ år	
#6	#1 AND #2 AND #4 AND #5	25
#7	#1 AND #3 AND #4 AND #5	42

Tabel 10.20: Søgstreng, filtre samt antal hits forbundet med søgning på SMA, effekter og omkostninger i Cinahl

Resultater Scopus

	Søgetermer	Antal hits
#1	Sygdom	518
#2	Effekter	13.055.964
#3	Omkostninger	689.674
#4	Filter: Language English and Danish	
#6	#1 AND #2 AND #4	109
#7	#1 AND #3 AND #4	9

Tabel 10.21: Søgestreng, filtre samt antal hits forbundet med søgning på SMA, effekter og omkostninger i Scopus

Resultater Econlit

	Søgetermer	Antal hits
#1	Sygdom	0

Tabel 10.22: Ved søgning i databasen Econlit var der ingen litteratur, som omhandlede sygdommen.

Resultater Clinicaltrials.gov

	Søgetermer	Antal hits
#1	Sygdom	34
#2	Medikament	33
#3	#1 AND #2	5

Tabel 10.23: Resultatet ved søgning på kliniske studier i databasen clinicaltrials.gov

10.4 Transitionssandsynligheder for 'BSC-alternativet'

En andel af sandsynlighederne ved BSC-behandling er en akkumuleret sandsynlighed over en årrække. Denne konverteres til en årlig sandsynlighed ved formelen (74,89)

$$p = 1 - e^{t * (\frac{1}{t} \ln(1 - p_0))}$$

t: tidsperioden som sandsynligheden akkumuleres over målt i år

p₀: sandsynligheden for tilstanden over t

p = transitionssandsynligheden

De transitionssandsynligheder, som er beregnet ud fra en akkumuleret sandsynlighed er opgivet med sandsynlig og antal år i Tabel 110.24. Transitionssandsynligheden (p) er også opgivet.

Stadie	p ₀	t	p	Kilde
Baseline				
Forværring	0,99	4	0,684	(28)
Hjælpemidler				
Forværring	0,75	5	0,240	(28)
Kørestol				
Operativ skoliose	0,25	9	0,031	(24)
Inoperativ skoliose	0,55	23	0,034	(24)
Kørestol post.op.sko.				
Komorbiditeter	0,12	9	0,015	(27)

Tabel 110.24: Oversigt af de transitionssandsynligheder i 'BSC-alternativet' som er beregnet ud fra en akkumuleret sandsynlighed over en årrække. p₀ = sandsynlighed for tilstanden ved t, t = tiden målt i år, p = den beregnede transitionssandsynlighed; Kørestol post.op.sko. = Kørestolsbrugere med postoperativ skoliose

10.5 DRG-takster for administration af Spinraza på hospitaler

Alle hospitalsomkostninger er fastsat ved interaktiv-DRG, som sidst blev opdateret i fjerde kvartal af 2020. Alle priser er fremskrevet til august 2021 pris ved formlen (65):

$$\text{Nutidsværdi} = \frac{\text{datidsværdi} * \text{aktuelle forbrugerindeks}}{\text{daværende forbrugerindeks}}$$

Ligning 3: Formel for konvertering af datidsværdi til nutidsværdi

Det nuværende forbrugerprisindeks er for august 2021 på 105,5 (65).

Det daværende forbrugerprisindeks for fjerde kvartal 2020 er 103,57 (65).

Der er opgivet både 2020 og 2021-priser i DKK for de samlede forløb.

Administration af Spinraza på hospital

I Tabel 10.25 er der angivet, hvilket procedurer, som er forbundet med administration af Spinraza på et hospital. Proceduren er en lumbalpunktur, hvor der udtages den samme mængde væske som injiceres ved Spinraza. Omkostningen er en kombination af de ydelser, som leveres ved sådanne en behandling (107).

Procedure	DRG
Lumbalpunktur	KTAB00
Injektion ved lumbalpunktur	BWAA71
Anæstesi til ifm. lumbalpunktur	NAAD
Ultralydsguidet lumbalpunktur	KZXF40
Observation for renal toksitet og trombocytopeni	ZZ0202

År	Pris
2020	4.781 DKK
2021	4.870,25 DKK

Tabel 10.25: Oversigt over hvilket procedurer, som udgør administrationen af Spinraza. Det er opgivet proceduren, en beskrivelse her af samt den anvendte DRG-takst.

10.6 Skoliose operation

I dette bilag er der opgivet en række undersøgelser, behandlinger og konsultationer, som er en del af det patientforløb ved en skolioseoperation.

Indlæggelsessamtale og forundersøgelse 1 (108,109)

Ydelse	Beskrivelse af ydelse	DRG-takst
Indlæggelsessamtale Orto. kirurgi + sygepl.	Samtale forud for operation og behandlingsforløb	BVAA13A
	Samtale med speciallæge	BVAA91
Hjertediagram	EKG	ZZ3925
Samtale om bedøvelse	Samtale med speciallæge	BVAA91
Pris (2020)	3.375 DKK	
Pris (2021)	3.438 DKK	

Tabel 10.26; Tabel 10.27: Oversigt over indholdet af forundersøgelse nummer 1. Der er angivet ydelsen, beskrivelse af ydelsen og DRG-taksten fra interaktivt-DRG. Den samlede pris er opgivet i 2020 og som den anvendte pris fra august 2021

Forundersøgelse 2 (105,106)

Ydelse	Beskrivelse	DRG-takst
Møde ved sygeplejerske	Samtale om dagens forløb/ Samtale med patient om undersøgelse	BVAA32
Lungefunktionsundersøgelse*	Lungefunktionsundersøgelse, spirometri m.fl	WLHLSXXAR
Fotografi af ryg	Klinisk foto af truncus	ZZ7011D
Røntgen af ryg	Røntgen af columna; cervi., thora., lumba., os sacrum	UXRE10 + 20 + 30 + 50
Pris (2020)	3.133 DKK	
Pris (2021)	3191,49 DKK	

Tabel 10.28: Oversigt over indholdet af forundersøgelse nummer 2. Der er angivet ydelsen, beskrivelse af ydelsen og DRG-taksten fra interaktivt-DRG. Den samlede pris er opgivet i 2020 og som den anvendte pris fra august 2021 * Spirometri, Lungekapaci., Resps. u/arbejde, Hostestyrke, Fysisk undersøgelse

Skoliose operation

Fremgangsmåden for operationen er en afstivning af ryggens nakke, bryst og lændehvirvler (110).

Behandling	Beskrivelse	DRG-takst
Operation	Forr. spondylodese m. int. fiks. i col. cerv-thor-lumb.	KNAG45
Pris (2020)	169.862 DKK	
Pris (2021)	173.032,90 DKK	

Taksten KNAG45 er en gennemsnitspris for operationen og de tilknyttede ydelser som smertelindring, kateter, genoptræningsplan m.fl. Tilføjelse af disse ydelser som særskilte DRG-takster vil ikke påvirke prisen, da de allerede er inkluderet. Trimpunkt er 13 dage og der er ingen indikationer for, at SMA-patienter vil kræve indlæggelse over trimpunktet (71).

Medindlæggelse af hverve

Ved indlæggelse af patienter under 18 år kan der medindlægges en hverve (111)

Ydelser	DRG-takst/Pris
Medindlæggelse 7 dage (rask ledsager)	DZ763
Pris (2020)	6.038 DKK
Pris (2021)	6.150,71 DKK

Post operative kontroller og behandlinger

Behandling	Antal/periode	DRG-takst	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Fjernelse af sting*	Hos egen læge	DKK for konsultation	149,79	(112)
Orto. kontrol	3. og 12. mdr.	UXRE10, 20, 30, BVAA91	507	(109,113)
Pris (2020)	1.163,79 DKK			
Pris (2021)	1.185,52 DKK			

Tabel 10.29: *Fjernelse af sting sker i privat praksis og værdisættes i henhold til Medicinrådets beskrivelse som værende uden basishonorar med som honoraret for grundydelsen opgivet i honoreringsoverenskomsten mellem FAS og RLTN (114)6). Det antages, at SMA-patienter, som kronikere, er tilknyttet et fast lægehus og praktiserende læge, så taksterne er dem gældende for sygesikringsgruppe 1.

Skoliose genoptræning

I henhold til Medicinrådets anbefalinger er kommunal genoptræning prissat ved mellemregional afregning (101,138). Takstvejledningen differentierer genoptræning i takster på tre forskellige grupper afhængigt af ydelsen leveret (se Tabel 10.30)

Gruppe	Beskrivelse af gruppens indhold (116)	Takst (2021) (115)
GEN1A	Selvtræning efter instruktion i motionsrum Neuromuskulær bevægelsesterapi	747
GEN2A	Aktivitetstræning af fysisk funktion Færdighedstræning i forbindelse med daglig livsførelse	998
GEN3A	Hjemmebesøg	1.612

Tabel 10.30: Oversigt af takster for genoptræning.

Genoptræningsprogrammet og dets indhold er beskrevet i Tabel 10.31.

Session	Beskrivelse af sessionsindhold (113,117)
Session 1	Fokus på KRAM og fysisk genoptræning
Session 2	Fysisk genoptræning
Session 3	Fysisk genoptræning på hold
Session 4	Fysisk genoptræning på hold
Session 5	Individuel fysisk genoptræning med fokus på fremtid
Session 6	Afsluttende samtale og fysisk træning

Tabel 10.31: Oversigt over genoptræningsforløbets indehold (137,140)

Baseret på genoptræningsforløbets beskrivelse er det estimeret at den gældende DRG-takst er for GEN2A (118).

Tidsforbrug forbundet med ydelser ved skoliose operation

I Tabel 10.32 er der vist tidsforbruget forbundet med skoliose operationen og de ydelser som leveres både før og efter operationen, som kan relateres her til. Tidsforbruget er en kombination af estimater og antagelser. Der er opgivet kilder på estimaterne og angivet hvis det er en antagelse.

Behandling	Estimeret tidsforbrug inkl. tid brugt på kørsel (t)	Kilde
Første forundersøgelse	5	Antagelse
Anden forundersøgelse	8	(111)
Operation	57	(111,112)
Fjernelse af sting	0	Antagelse
Ortopædisk kontrol 6 uger, 1 og 2 år	9	(111)
Genoptræning	5	(119,120) Antagelse

Tabel 10.32 Oversigt over tidsforbruget forbundet forbruget af ydelser ved skoliose operation.

10.7 Kontroller

I nedenstående afsnit vil der blive beskrevet ydelserne, DRG-takster og samlet pris for kontrollerne (71). Tidsforbruget er antagelser baseret på, hvor mange timer det forventes at undersøgelserne tager.

Lunge kontrol

Undersøgelse	DRG-takst / pris
Stetoskopi	ZZ149B
Pulsoximetri	ZZ4137
Lungefunktionstests	WLHLPXXAR
Pris (2020)	3.133 DKK
Pris (2021)	3.191,49 DKK

Tabel 10.33: Oversigt over ydelserne forbundet med lungekontrol for begge alternativer.

Lungekontrol med søvnstudie

Undersøgelse	DRG-takst / pris
Søvn studie	04MP07
Ekstra omkostning for søvnstudie	4.426 DKK
Samlet pris (2021)	7.700,11 DKK
Samlet pris (2020)	7559 DKK

Tabel 10.34: Oversigtstabel for ydelserne forbundet med en lungekontrol og dertilhørende søvnstudie for begge alternativer

Ortopædisk kontrol

Undersøgelse	DRG-takst / pris
Generel ledbevægelighed	FB7102
Muskelstyrke	FB7306
Fysio/ergoterapeutisk konsultation	ZZ5049
Røntgen nakkehvirvler	UXRE10
Røntgen brysthvirvler	UXRE20
Røntgen lændehvirvler	UXRE30
Røntgen hofte	UXRE40
Pris (2020)	3.375 DKK
Pris (2021)	3.438 DKK

Tabel 10.35: Oversigtstabel over ydelserne forbundet med ortopædisk kontrol for begge alternativer.

10.8 Forbrug af ydelser

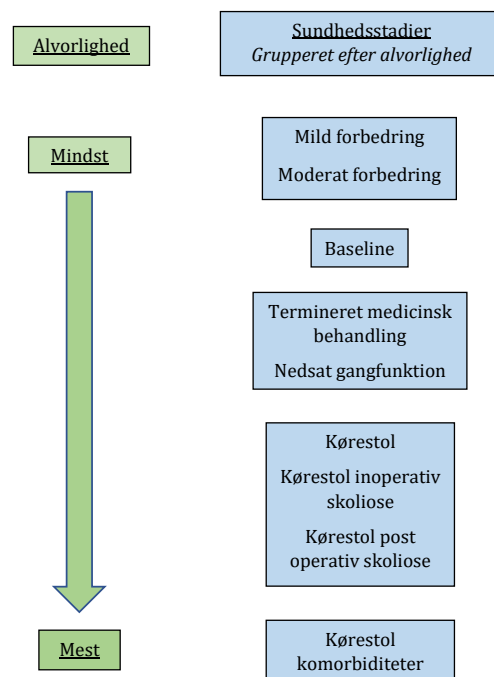
Forbruget af ydelser er fordelt på sundhedsstadierne baseret på, hvad der forventes at patienter med det givne funktionsniveau i sundhedsstadiet modtager af ydelser. Fordelingen af ydelserne mellem sundhedsstadierne er baseret på figur Figur 4.2 i afsnit 4 og er gengivet neden for.

Forbruget af ydelser vil være identisk for hver enkel boks og baseret på behandlingsguidelinens henvisning til *'at undersøgelser og kontrol anbefales hver 3. – 6. måned, knapt så hyppigt for stabilt gående og hyppigere hos ustabile patienter'* (121).

I dette projekt antages at patienterne i den første boks er de mest stabile og den sidste boks er de mest ustabile.

Derfor vil forbruget af ydelser stige i takt med at sygdommen bliver mere alvorlig.

Ventilationsproblemer optræder hos patienter, som sidder i kørestol. Derfor er det valgt at introduceret lunge kontrol med søvnstudie i kørestolsstadierne. På baggrund af tilgængelige data er der taget en række antagelser. Fordelingen af ressourcerne er vist i Tabel 4.12 (se gengivelse neden for) og anses, som værende det bedste bud på forbruget i de enkelte sundhedsstadier.



Sundhedsstadie	Ortopædisk kontrol antal /år	Lungekontrol antal /år	Lungekontrol med søvnstudie antal/år
Moderat-, mild forbedring	1	1	0
Baseline	2	1	0
Hjælpemidler, Termineret medicinsk behandling	3	1	0
Kørestol-, post.op og inop skoliose	4	2	1
Kørestol med komorbiditeter	4	3	1

Forbrug af hjemmehjælp

Det er antaget, at antal timer hjemmehjælpen per dag stiger i takt med, at patienten forværres. Figur 4.2 i afsnit 4 beskriver, forholdet mellem sundhedsstadiene relateret til alvorligheden. Et studie af Lopez-Bastida et al. (2017), angiver det gennemsnitlige antal hjemmehjælpstimer som 4 timer per dag (122). Dette estimat er primært baseret på type 1 og 2. Med kendskab til, at type 1 og 2 er alvorligere end type 3, antages det, at de fire timer er repræsentativ for det mest alvorlige sundhedsstadie *kørestol med komorbiditeter*. Det forventes dog at alle patienter modtager hjemmehjælp, så patienterne i de to øverste bokse (mild og moderat forbedring samt baseline) vil begge modtage én times hjemmehjælp per dag. Baseret på disse antagelser er fordelingen af hjemmehjælp per dag på sundhedsstadiene vist i Tabel 10.36.

Sundhedsstadier	Antal timer hjemmehjælp per dag (timer)
Baseline, Mild og Moderat forbedring	1
Termineret medicinsk behandling, Hjælpemidler	2
Kørestol, Kørestol inop.sko, Kørestol post.op.sko.	3
Kørestol med komorbiditeter	4

Tabel 10.36: Oversigt over anvendelsen af hjemmehjælp i timer per dag fordelt på alle sundhedsstadiene i modellen.

Forbrug af fysio- og ergoterapeut samt diætist

Forbruget af diætist er baseret på det samme ræsonnement som er beskrevet for ortopædiske og lunge kontroller i starten af bilaget. Der henvises hertil for baggrunden for fordeling af diætist behandlinger.

Forbruget af fysio og ergoterapeuter er baseret på svenske estimater fra Zuluaga-Sanchez et al. (2019) (76,123). Estimatet lyder på 12 behandlinger årligt for både type 2 og 3. Data på begge typer forventes at overestimerer det gennemsnitlige forbrug, men antages at være repræsentativt for det mest alvorlige sundhedsstadie *kørestol med komorbiditeter*. Ligeledes gælder det at forbruget af ydelser vil stige i takt med alvorlighed af sygdommen (se figur i starten af bilaget) og det forventes at alle sundhedsstadier modtager behandlingerne, da de er et vigtigt forebyggende element af behandlingen. Derfor er der ekstrapoleret en lige fordeling af sundhedsydelser over sundhedsstadiet, med udgangspunkt i at sundhedsstadiet *kørestol med komorbiditeter* modtager 12 behandlinger om året.

10.9 Hjælpemiddelomkostninger

I Tabel 10.37 er der vist hjælpemiddelpriserne som er baseret på svenske estimater fra 2016 (76). Denne er konverteret ved Nationalbankens valutakursen fra 2016 på 78.63 (64). Herefter er prisen fremskrevet til 2021 august prisen ved at dele prisen med annuitetsfaktoren.

Formlen for den årlige omkostning er beregnet ved formelen (77).

$$\text{Årligomkostning} = \frac{K * r}{1 - (1 + r)^{-n}}$$

K = pris for teknologien

n = forventet levetid

r = rente, som er 3,5% (124)

Vedligeholdelses af maskiner er en årlig omkostning som ikke afskrives.

Hjælpemiddel		Pris SEK 2016 (125)	Pris DKK 2016	Pris DKK 2021 (K)	(n)	Årlig omkostning (E) DKK
Korset		7.505	5.901,18	6.210,22	1	6.210,22
Kørestol		37.894	29.796,05	31.356,44	5	6.944,87
Hostestøtte		41.471	32.608,65	34.316,33	5	7.600,43
Slimmobilisering	Maskine	1.909	1.501,05	1.479,66	5	349,86
	Vedligehold/år	6.000	4.717,8	4.964,87	1	4.964,87
Ventilator		91.726	72.124,15	75.901,23	5	16.810,71
Sonde	Maskine	1.325	1.041,85	1.096,41	5	1.096,41
	Vedligehold/år	155	121,88	128,26	1	128,26

Tabel 10.37 Oversigtstabel over hjælpemidlerne som forbruges af type 3 patienter. Der er anvist den svenske pris (2016), konverteringen til dansk pris (2016) og fremskrivning til 2021-prisen. r = årrækken som teknologien afskrives over: E = den årlige omkostning som er prisen ganget med annuitetsfaktoren

Beregning for veksling af prisen for hjælpemidler af SEK til DKK

Ved at gange valutakursen på prisen i SEK fås prisen i DKK, anno 2016

Korset:	$7.505 \text{ SEK} * 0,7863 = 5.901,18 \text{ DKK}$
Kørestol:	$37.894 \text{ SEK} * 0,7863 = 29.796,05 \text{ DKK}$
Slimmobiliseringsmaskine:	$41.471 \text{ SEK} * 0,7863 = 32.090,26 \text{ DKK}$
Slimmobilisering vedligeholdelse	$6000 \text{ SEK} * 0,7863 = 4.717,8 \text{ DKK}$
Ventilator maskine:	$91.726 \text{ SEK} * 0,7863 = 72.124,15 \text{ DKK}$
Sonde maskine:	$1.025,29 \text{ SEK} * 0,7863 = 1.041,85 \text{ DKK}$
Sonde vedligeholdelse:	$155 \text{ SEK} * 0,7863 = 121,88 \text{ DKK}$

Fremskrivning af hjælpemiddelomkostninger til 2021-priser

Hjælpemiddelprisen er 2016 og fremskrives til august 2021-priser. Forbrugerindekset for 2016 var 100,25 og for august 2021 105,5

Korset:	$\frac{5.901,18 * 105,5}{100,25} = 6.210,22 \text{ DKK}$
Kørestol:	$\frac{29.796,05 * 105,5}{100,25} = 31.356,44 \text{ DKK}$
Slimmobiliseringsmaskine:	$\frac{32.608,65 * 105,5}{100,25} = 34.316,33 \text{ DKK}$
Slimmobilisering vedligeholdelse	$\frac{4.717,8 * 105,5}{100,25} = 4.964,87 \text{ DKK}$
Ventilationsmaskine:	$\frac{72.124,15 * 105,5}{100,25} = 75.901,23 \text{ DKK}$
Sonde maskine:	$\frac{1.041,85 * 105,5}{100,25} = 1.096,41 \text{ DKK}$
Sonde vedligeholdelse:	$\frac{121,88 * 105,5}{100,25} = 128,26 \text{ DKK}$

Hjælpemidler estimeret ud fra danske priser

Omkostningen forbundet med stok og rollator er baseret på danske priser (126).

Hjælpemiddel	Indkøbspris (2021) (DKK)	Pris ex. moms (DKK)	(n)	Årlig omkostning (E) (DKK)
Stok	350 ²	280	5	62,01
Rollator	2.645 ¹	2.116	5	468,65

Tabel 10.38 Oversigt over hjælpemiddelomkostninger for stok og rollator. Disse er baseret på danske priser fra hjælpemiddelcentralen.

1: Prisen er taget som gennemsnittet for prisestimering for en kvalitetsrollator, som anskaffes via hjælpemiddelcentralen uden moms. Vedligeholdelse tilfalder brugen uden tilskudsberettigelse.

2: Estimeret ud fra priser fra livetsomsenior.dk. Prisen er uden moms. Hjælpemidlet er fuldt tilskudsberettiget

10.10 Omkostninger forbundet med medicinforbrug (ekskl. Spinraza)

Blandt SMA-patienter med mildere respiratoriske symptomer eller patienter i ventilationsbehandling, anvendes der tre medikamenter acetylcystein inhalation, salbutamol inhalation og systemisk salbutamol (142).

Dosis for daglige forbrug af inhalationsmedikamenterne er estimeret fra Biogen, opgivet af det Zuluaga-Sanchez et al. i den sundhedsøkonomiske evaluering af Spinraza i svensk kontekst (142). Daglig dosis for systemisk salbutamol er medianen af den anbefalede dosis.

Priserne er for det billigste lægemiddel den 28/9 – 2021 på medicinpriser.dk. Tabel 10.39 viser priser, enhedsforbrug og omkostninger forbundet med lægemidlerne. Beregninger af samlet omkostninger er vist under tabellen.

Medicin	Daglig dosis	Enhedspris DKK	Enhedsforbrug per år	Samlet omkostninger per år DKK
Acetylcystein inha. ¹	1 mL x 3	14,53	1.095,75	15.921,25
Salbutamol inh. ²	2,5 mL x 4	0,58	3.652,5	2.118,45
Salbutamol sys. ³	7,5 mL x 3,5	0,26	9.587,81	2.492,83
Samlet omkostning per år	20.532,53 DKK			
Samlet årligomkostning fratrukket patientens maksimale egenbetaling	16.262,53 DKK			

Tabel 10.39 Omkostningerne forbundet med medicin til patienter med respiratoriske komplikationer. Fra venstre mod højre beskriver kolonnerne medikamentet og administrationsvej, daglig dosis, enhedspris opgivet på medicinpriser.dk, beregnet enhedsforbrug per år, den samlede årlige omkostning. Den samlede pris er summeret i bunden af tabellen samt totalomkostningen som er fratrukket egenbetalingen. Inha. = Inhalation; Sys. = Systemisk; mL = Milliliter; DKK = Danske kroner
1: Acetylcystein inhalationsvæske fra producent: Mylan Danmark; Lægemidlets navn: Mucomyst®; varenummer: 173060 (<https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=173060>)

2: Salbutamol inhalationsvæske fra producent: Orion Corporation; Lægemidlets navn: Ipratropium/salbutamol "Orion"; varenummer: 167811 (<https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=167811>)

3: Salbutamol systemisk behandling fra producent: GlaxoSmithKline Pharam A/S; Lægemidlets navn: Ventoline 0,4 mg/ml oral suspension; varenummer: 076665 (<https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=076665>)

Acetylcystein inhalationsvæske fra producent: Mylan Danmark; Lægemidlets navn: Mucomyst®; varenummer: 173060 (<https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=173060>)

Salbutamol inhalationsvæske fra producent: Orion Corporation; Lægemidlets navn: Ipratropium/salbutamol "Orion"; varenummer: 167811 (<https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=167811>)

Salbutamol systemisk behandling fra producent: GlaxoSmithKline Pharam A/S; Lægemidlets navn: Ventoline 0,4 mg/ml oral suspension; varenummer: 076665 (<https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=076665>)

Forbruget af acetylcystein inhalationsvæske

Forbrug: 3 mL/dag svarende til $(3 \text{ mL} \times 365,25) = 1.095,75 \text{ mL/år}$

Den samlede årlige omkostning: $(1.095,75 \times 14,53 \text{ DKK}) = 15.921,25 \text{ DKK/år}$

Forbruget af salbutamol inhalationsvæske

Forbrug: 10 mL/dag svarende til $(10 \text{ mL} \times 365,25) = 3.652,5 \text{ mL/år}$

Den samlede årlige omkostning: $(3.652,5 \times 0,58 \text{ DKK}) = 2.118,45 \text{ DKK/år}$

Forbruget af systemisk salbutamol

Forbrug: 26,25 mL/dag svarende til $(26,25 \text{ mL} \times 365,25) = 9.587,80 \text{ mL/år}$

Samlet årlig medicin omkostning

Den samlede årlige omkostning: $(9.587,80 \times 0,26 \text{ DKK}) = 2.492,83 \text{ DKK/år}$

Tilskudsberettigelse

Den maksimale egenbetaling er 4.270 DKK per år hvorefter resten dækkes af staten (127). Der er differentieret tilskud baseret på forbruget, som er vist i Tabel 10.40. Der er forskellige tilskudsberettigelse for patienter over og under 18 år (127). Det antages, at alle patienter modtager en tilskudsberettigelse svarende til den for personer over 18 år.

Årlig udgift per person	Tilskudsberettigelse
0-1010 DKK	0%
1010-1685 DKK	50%
1638-3.660 DKK	85%
> 3.6660 DKK	100%

Tabel 10.40: Oversigt over tilskudsberettigelse til lægemidler for patienter.

I Tabel 4.19 i afsnit 4.5.4.3 blev der beskrevet at patienterne enten modtager alle tre præparater eller kun salbutamol som inhalationsbehandling. Den samlede pris for de to behandlinger og den tilskudsberettigelse, som dækkes af staten er angivet i Tabel 10.41.

Behandling	Samlet omkostning (DKK)	Tilskudsberettigelse (DKK)
Alle medikamenter	20.532,53	16.262,53
Salbutamol inh.	2.118,45	662,59

Tabel 10.41: Oversigt over den samlede behandlingspris per år og tilskudsberettigelsen, som dækkes af staten.

10.11 Lønninger til fagpersonale

Omkostningerne forbundet med faggrupper, som både yder hjemmehjælp og behandler væk fra hjemmet er beskrevet.

Lønninger

Lønninger er beregnet ud fra metoden beskrevet i Medicinrådets metodehånd for fastsættelse af enhedsomkostninger herunder anvendelse af bruttolønnen til beregningerne (66). Bruttoårslønnen er fundet på Kommunernes og Regionernes Løndatakontor (se Tabel 110.42) (144).

Faggruppe	Brutto årsløn (DKK)
SOH	408.156
Klinisk diætist	453.757
SOA	467.334
Ergoterapeut	448.249
Fysioterapeut	452.498
Sygeplejerske	497.321

Tabel 110.42: Oversigt over faggrupper og deres bruttoårsløn, som leverer ydelser til type 3 patienter. SOH = social- og sundhedshjælpere; SOA = social- og sundhedsassistenter (144).

Til fastsættelse af timeprisen anvendes den effektive timeløn, som udgøres af bruttolønnen fordelt på antal timer brugt på arbejde per år. Hertil er der beregnet gennemsnittet af antal feriedage fra og antal sygedage for hver faggruppe i perioden 2015-2019. Denne årrække udgør den seneste opgørelse på Danmarks Statistik (se Tabel 110.43).

Ferie og helligdage (optjening af ferie)					
2017	2018	2019	2020	2021	Gns.
8	12	9	11	8	9,6

Tabel 110.43: Optjent ferie og helligdage for kommunalt ansatte. Gns = gennemsnit.

Effektiv timer per år for kliniske diætister, fysio-, og ergoterapeuter

Antal sygedage er fundet i statistikbanken ved FRA027, som sygefraværet for fysio- og ergoterapeuter i for de seneste fem år, 2015-2019. Der findes ingen opgørelse for kliniske diætister, så den antages at være den samme som for fysio-, og ergoterapeuter (se Tabel 110.44).

Fysio-, og ergoterapeuter sygefravær					
2015	2016	2017	2018	2019	Gns
11,82	11,94	10,86	10,88	11,34	9,004

Tabel 110.44: Oversigt over sygefravær for kliniske diætister, fysio-, og ergoterapeuter. Det er taget som gennemsnittet for de senest tilgængelige år. Gns = gennemsnit

$$(365,25 - 25 - 5 - 9,8 - 104 - 9,004) * 7,4 = 1.696,75 \text{ t/år}$$

Sygefravær SOSU

Antal sygedage er fundet i statistikbanken ved FRA027, som sygefraværet for social-, og sundhedsarbejdere for de seneste fem år, 2015-2019 opgjort i dage per år (se Tabel 110.45).

SOSU sygefravær					
2015	2016	2017	2018	2019	Gns.
16,88	11,94	16,9	17,84	18,11	18,11

Tabel 110.45: Oversigt over sygefravær for SOSU. Det er taget som gennemsnittet for de senest tilgængelige år. Gns = gennemsnit SOSU = social- og sundhedsuddannede

$$(365,25 - 25 - 9,8 - 104 - 18,11) * 6,9 = 1.375,45 \text{ t/år}$$

Sygefravær sygeplejersker

Antal sygedage er fundet i statistikbanken ved FRA027, som sygefraværet for sygeplejersker for de seneste fem år, 2015-2019 opgjort i dage per år Tabel 110.46.

Sygeplejersker sygefravær					
2015	2016	2017	2018	2019	Gns.
13,37	13,47	13,48	13,82	14,2	13,67

Tabel 110.46: Oversigt over sygefravær for sygeplejersker fra 2015-2019, som er de seneste opgørelse Gms. = gennemsnit

$$(365,25 - 25 - 9,8 - 104 - 13,67) * 6,9 = 1.406,082 \text{ t/år}$$

Timeomkostning

Omkostningerne i modellen er baseret på timeomkostningen for de enkelte faggrupper. Denne er beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog som værende den effektive timeløn gange med en faktor 2 og dækker overheadomkostninger (66). Det er antaget af hjemmehjælp er ligeligt fordelt mellem SOA og SOH, det samme gælder for besøg hos fysio-, og ergoterapeuter. Alle priser og omkostninger er opgivet i Tabel 110.47

Faggruppe	Brutto årsløn (DKK)	Antal effektive timer / år	Effektive timeomkostning	Timeomkostning
Klinisk diætist	359.604	1696,75	211,94	423,87
SOH	422.670	1696,75	247,78	495,55
SOA	449.240	1696,75	264,04	528,08

Ergoterapeut	473.662	1705,86	279,16	558,32
Fysioterapeut	467.022	1705,86	275,24	550,49
Sygeplejerske	500.586	1701,42	294,22	558,43
Gennemsnit				
SOSU				511,81
Fysio- og ergoterapeut				554,40

Tabel 110.47: Oversigtstabel over faggrupper med tilhørende bruttoløn, effektive timer per år, effektiv timeløn og timeomkostning. Der er angivet gennemsnit for SOH og SOA som SOSU samt for fysio-, og ergoterapeuter. SOH = social- og sundhedshjælpere: SOA = social- og sundhedsassistenter: SOSU = social- og sundhedsuddannede

10.12 Antagelser

Antagelse	Begrundelse/Kilde
Population	
I modellens første cyklus er alle patienter 4 år	(129)
Alle patienter indtræder i modellen med i sundhedsstadiet 'baseline' svarende til forværret funktionsniveau, men kræver ikke hjælpemidler	Simplificering
Ingen patienter bliver indlagt for andre grunde en skoliose operation og anlæggelse af sonde.	
Ved behandling med Best Standard of Care (BSC)	
80% af ikke gående patienter udvikler skoliose Heraf er 24,81 er operationskrævende Heraf kræver 9,1% to operationer Heraf er 55,2% ikke operationskræver	(2,3)
Skoliose operation sker når patienter er 11-19 år svarende til cyklus 7-15	(130,131)
Udvikling af ikke operativ skoliose sker når patienten er 20-49 år	(130,131)
Respiratoriske komplikationer udvikles kun for patienter, som har modtaget skoliose operation	Simplificering
Respiratoriske problemer opstår mellem 50 og 60 år, svarende til cyklus 46-55.	(130)
Tidshorisont	
Tidshorisonten er 104 år / 100 cykler	
Diskonteringsrente	
Differentieret År 1-35 = 3,5%; År 36-70 = 2,5%; År 70 = 1,5%	(124) I henhold til finansministeriet diskonteringsrente
Nytteværdier	
Alle patienter som kan gå selv har en nytteværdi på 0,72 Nytteværdien forbliver stabil gennem patientens levetid	Er baseret på Lloyd et al. (2019) Manglende data om differentiering af nytteværdier baseret på funktionsniveau

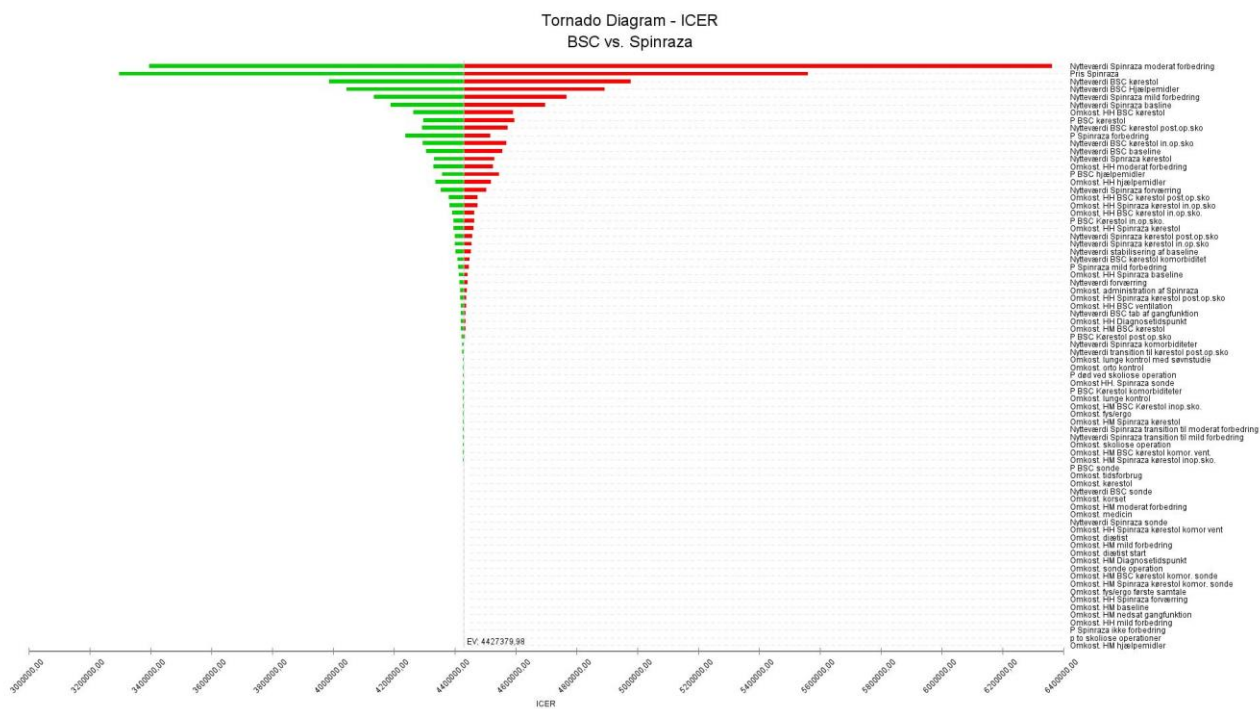
Alle patienter som kræver assistance til at gå (hjælpemidler eller sidder i kørestol) har en nytteværdi på 0,39. Nytteværdien forbliver stabil gennem patientens levetid.	Er baseret på Lloyd et al. (2019) Manglende data om differentiering af nytteværdier baseret på funktionsniveau
Nytteværdien for fatigue hos patienter i BSC er 0,07346. Nytteværdien forbliver stabil gennem patientens levetid.	Simplificering grundet manglende begrænset data (28).
Nytteværdien for fatigue hos patienter med stabilisering eller forbedring i behandling med Spinraza reduceres med 3,8% sammenlignet med BSC svarende til -0,07342 Nytteværdien forbliver stabil gennem patientens levetid.	Simplificering grundet manglende begrænset data (28).
Transitionssandsynligheder for behandling med BSC	
Ingen patienter kan opleve forbedring	Antagelse baseret på den naturlige sygdomsprogression.
Alle transitioner beskriver en forværring af funktionsniveau	Antagelse
38,2% oplever fatigue gennem hele livstiden	(28)
Patienter i sundhedsstadierne <i>kørestol</i> , <i>kørestol inoperativ skoliose</i> , <i>hjælpemidler</i> og <i>baseline</i> udvikler ikke komorbiditeter	Antagelse og simplificering grundet manglende data.
Transitioner for patienter i behandling med Spinraza	
Patienterne som oplever stabilisering eller forbedring sker i cyklus 0	Manglende data om forandringer af funktionsniveau ud over 15 måneder
Patienter som oplever stabilisering eller forbedring forbliver i det givne sundhedsstadium som de transiterede til i slutningen af cyklus 0, svarende til funktionsniveauet forblive uændret.	Manglende data om langtidseffekten af Spinraza.
Alle patienter som oplever forværring i cyklus 0 stopper Spinraza behandling og overgår til BSC.	Antages at stopreglen også blive gælde for behandling af type 3 (125).

Patienter som oplever stabilisering eller forbedring får ikke komplikationer, da dette antages som værende en forværring af funktionsniveau.	Simplificering grundet manglende data og langtidseffekten af Spinraza.
Patienter med stabilisering eller forbedring oplever en 3,8% reduktion incidensen og nytteværdien for fatigue sammenlignet med patienter i BSC.	
Omkostninger	
Omkostninger forbundet med hjælpemidler er identisk med de svenske estimater (76).	Skyldes manglende data om hjælpemiddelforbruger i Danmark.
Timeomkostningen (svarende til to gange effektiv timeløn) inkluderer alle omkostninger forbundet med en times tidsforbrug for diætister, fysio-, og ergoterapeuter, social og sundhedsassistenter og hjælpere samt sygeplejersker	Simplificering og beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog, som den korrekte måde at fastsætte lønninger af faggrupper.
Alle faggrupper som leverer ydelser varetages af ikke-ledende personale	Simplificering og manglende data om fordeling mellem ikke-ledende og ledende personale.
Diætister har samme antal sygedage som fysio-, og ergoterapeuter	Manglende data om sygedage
Omkostningen for kørsel til behandlinger uden for hjemme er den samme distance som til hospitaler og takseres ens	Simplificering Manglende data om gennemsnitsdistance til behandlere
Tidsforbruget for en ortopædisk kontrol er to timer	Estimat grundet manglende data
Tidsforbruget for en lunge kontrol er en time	Estimat grundet manglende data
Tidsforbruget for en lunge kontrol med søvnstudie er 8 timer	Estimat grundet manglende data
Patienter som befinder sig i <i>moderat</i> og <i>mild forbedring</i> modtager én ortopædisk og én lunge kontrol om året	Estimat grundet manglende data
Patienter som befinder sig i <i>baselin</i> modtager to ortopædiske og én lunge kontrol om året	Estimat grundet manglende data
Patienter som befinder sig i <i>hjælpemidler</i> og <i>termineret medicinsk behandling</i> modtager tre ortopædiske og tre lunge kontrol om året, heraf inkluderer en et søvnstudie om året	Estimat grundet manglende data
Patienter som befinder sig i <i>kørestol</i>, <i>kørestol inop.</i> og <i>kørestol post.op skoliose</i> modtager fire ortopædiske og fire	Estimat grundet manglende data

lunge kontroller, hvoraf inkluderede en et søvnstudie om året	
Alle patienter i sundhedsstadiet <i>kørestol med komorbiditeter</i> er behandlet med en kombination af salbutamol og acetylcystein	Antagelse om at patienter som er respirationskompromitteret alle modtager medicinsk behandling
Det antages at alle patienter fået tilskudsberettigelsen for personer, som er over 18 år.	Simplificering
Sensitivitetsanalyser	
Det antages at patienterne som tilskrives nytteværdien for den danske normalpopulation: Patienter under 20 år har samme nytteværdi som patientgruppen 20-29 Patienter over 79 år har samme nytteværdi som patientgrupper 70-79	Antagelse grundet manglende data om nytteværdien for normalpopulationen i Danmark under 20 år og over 79 år.

10.13 Sensitivitetsanalyser

Tornadodiagram



10.14 Engelsk abstrakt

Aim: The aim of the project is to investigate the cost-effectiveness of treating Danish patients with spinal muscular atrophy with Spinraza compared to the current treatment which is Best Standard of Care (BSC)

Methods: There is used a Markov model to estimate both costs and QALY for both treatment strategies: 'Spinraza-alternative' and 'BSC-alternative'. The models have a lifelong time horizon from a limited social perspective. The model structure, costs and effects are based on a systematic literature search. Because type 3 is an orphan disease and Spinraza is an orphan drugs the available evidence is limited and assumptions had to be made.

Results: The analysis show that the costs for the 'Spinraza-alternative' is very high coming in at 45.699.163,02 DKK. The costs per incremental QALY produced with treatment with Spinraza is 3.952.419,64. However, due to the assumptions made there are a large uncertainty surrounding the result.

Discussion: This project presents the first health economic evaluation of Spinraza compared to BSC in Denmark. Furthermore, this is also the first economic description of BSC in Denmark. The methods applied is used in other studies, and some have been used as basis for decision making for implementing Spinraza in other countries. Lastly future research is discussed along with the limitations in collecting data about orphan drugs diseases.

Conclusion: In Denmark, an ICER cannot be judged as cost-efficient since there is no threshold. However, is the result compared to the applied to known thresholds in England, Spinraza is not cost-efficient.