

Til: Bestillerforum/Beslutningsforum, Nye Metoder
2023

Oslo, 29. desember

Fra: Norsk Interesseforening for kortvokste (NiK)

Sak 067-21 (ID2021_045) – Voxzogo (Vosoritide) til behandling av akondroplasi - Innspill

1. Innledning

Det vises til sak 067-21 (ID2021_045) og tidligere innspill fra Norsk Interesseforening for Kortvokste (NiK) datert 20. februar 2022 og 8. mai s.å.

Som bakgrunn for våre innspill legger vi også frem en analyse laget av det danske helsekonsulentfirmaet Aquilo Consulting på vegne av danske foreldre til barn som lider av akondroplasi (*vedlegg 1 – heretter kalt **Aquilo-rapporten***)

- Vi ber bekreftet at herværende og tidligere innsendte brev (inkludert Aquilo-rapporten og øvrige vedlegg) inkluderes i saksunderlaget til den kommende vurderingen av om Vosoritide skal godkjennes for bruk i Norge.

De helseøkonomiske vurderingene er levert i to rapporter fra det nordiske samarbeidet FINOSE og Statens Legemiddelverk. Det er vår forståelse at norske helsemyndigheter i starten av 2024 skal vurdere og beslutte om norske barn med akondroplasi skal få tilgang til medikament Voxzogo (Vosoritide) eller ikke.

- Vi ber opplyst om det er berammet dato for møtet?

Vi ber innstendig om at medikamentet godkjennes for bruk i Norge nå. Dette er en livsendrende behandling for en svært utsatt gruppe barn som hittil har vært henvist til et liv med et utall helsemessige, funksjonelle og psykososiale utfordringer, se nærmere om hvordan barn med akondroplasi har det i Aquilo-rapporten side 9-12. Nyttieverdien for barna dette gjelder er formidabel. Det er tidskritisk at barna får hjelp så raskt som mulig. Medikamentet ble godkjent i EU for flere år siden og er tatt i bruk i over 40 andre land, herunder Frankrike, Tyskland og Australia. Barna våre er i vekstsonen nå. Hver dag uten tilgang til medikamentet er irreversible og tapte muligheter for barnet til å få full effekt.

For at det skal tas forsvarlig hensyn til barnas beste i vurderingene av om medikamentet skal godkjennes, bør vurderings- og beslutningsprosessene være åpne og tilgjengelige med stor grad av pasientinvolvering.

- På denne bakgrunnen ber vi om å få møte med representanter fra NiK i møtet hvor saken skal vurderes og besluttes.

I det følgende kommentarer og innspill til FINOSE-rapporten (9.11.23) og Norsk Metodevurderingsrapport (9.11.2023).

2. Innspill til rapportene fra FINOSE og SLV

Vi kan ikke se at barnas/pasientenes interesser er godt nok ivaretatt i FINOSEs og SLVs vurderinger. FINOSE og SLV vurderer generelt usikkerhet i datasettene til lav verdi, mao. slik at usikkerhet tolkes i disfavør av barnas muligheter til å få hjelp. Om feil og mangler i FINOSE-rapporten, se Aquilo-rapporten side 19-22, fra side 20 hitsettes:

“FINOSE has a pessimistic view. FINOSE does not believe there is enough economic gain for the reimbursement of Voxzogo. FINOSE has adopted a “glass-half-empty” perspective, stating that there is not enough evidence to support quality of life improvements, complication improvements and many more. All evidence collected so far points to additional benefits than the ones FINOSE accepted as valid”

2.1 FINOSEs/SLVs vurdering av medikamentets nyttepotensial:

SLV uttaler på side 4 i den norske rapporten at «Vi vet ikke om Voxzogo kan redusere komplikasjoner ved akondroplasi.» Det å verdsette denne usikkerheten til 0 er en urimelig og konservativ tilnærming som vi frykter vil bidra til at myndighetene ikke vurderer saken med stor nok betalingsvilje og dermed velter risikoen for det usikre over på barna. I vurderingene tas det ikke hensyn til usikre, men sannsynlige effekter Vosoritide vil kunne ha på andre medisinske komplikasjoner enn den ekstremt nedsatte høydeveksten og tap av livskvalitet. Dette er ikke en forsvarlig eller etisk vurdering da det er sannsynlig at medikamentet vil virke mye bredere, blant annet på andre medisinske komplikasjoner som foramen magnum stenose, spinal stenose, søvnapnè, nedsatt hørsel m.m. Dette er for det første basert på rene sannsynlighetsvurderinger av sykdommens logikk for årsak-virkning, herunder at sykdommen springer ut fra en enkelt genfeil og medisinen behandler nettopp den underliggende årsaken (genfeilen). At dette er sannsynlige virkninger er dessuten fremhevet i artikkelen "*Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study,*" R. Savarirayan et al., , Orphanet J Rare Dis, vol. 17, no. 1, p. 224, Jun 13 2022. Et samlet internasjonalt fagmiljø av verdensledende eksperter konkluderer her med at det er høyst sannsynlig at behandlingen vil ha effekt på de medisinske komplikasjonene som følger diagnosen.

SLV henviser konsekvent til behovet for langtidsdata for medikamentets effekt både på høyde og øvrige medisinske komplikasjoner. Da (i) tilstanden er svært sjelden og alvorlig, (ii) medikamentet kun virker i vekstfase (på barn), men mange av potensielle nyttevirkninger utover økt høydevekst først vil vise seg i voksenårene og (iii) medikamentet er tidskritisk er det ikke mulig å fremlegge 100% sikre data før dagens barn har gått glipp av mange år med potensiell hjelp.

Det kan ikke være slik at norske myndigheter nå skal vente i mange år for å få disse dataene fra andre land som har påtatt seg risiko og godkjent medikamentet. Nå må usikkerheten og tvilen komme dagens norske barn til gode – barn som utvilsomt uansett vil ha ekstrem stor nytte av den økte høydeveksten som allerede er sikkert dokumentert.

Fra Aquilo-rapporten side 5 hitsettes:

«Voxzogo not only increases height, but international medical experts believe that it will improve several achondroplasia comorbidities, including spinal stenosis, foramen magnum stenosis and bowed legs. This can prevent a life of suffering for children with and allow them to work and participate in society as adults. These international medical experts do not base their opinions on hope or wishful thinking, but instead on:

- 1. Real-life evidence in children that have been part of Voxzogo clinical trials and trials in other countries that have already reimbursed the drug.*

2. *Their profound understanding of human anatomy and how increased skeletal length will decrease skeletal compression and erosion.*

3. *Confirmed results from laboratory experiments on animals, and reports on Voxzogo's positive effect on foramen magnum stenosis in humans. ."*

Vi ber Beslutningsforum nå legge til grunn virkninger som ennå ikke kan dokumenteres gjennom kliniske studier, men som likevel er høyst sannsynlige virkninger av medikamentet.

2.2 Vurdering av tilstandens alvorlighetsgrad og særlige hensyn for vurderinger overfor små pasientgrupper

I «Meld. St. 34 (2015-2016) Verdier i pasientens helsetjeneste – Melding om prioritering» ([Meld. St. 34 \(2015–2016\) - regjeringen.no](#)) står følgende:

«Det er imidlertid én egenskap som typisk kommer sammen med små pasientgrupper som kan være relevant ved prioritering. Dette er knyttet til usikkerhet om dokumentasjon av nytte av behandling fordi det kan være vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt på små pasientgrupper. Ved vurdering av tiltak rettet inn mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand bør det derfor kunne stilles mindre omfattende krav til dokumentasjon av nytte, jf. kapittel 9.5.»

Det henvises videre til at sjeldne alvorlige tilstander *bør ha lavere krav til dokumentasjon*; jf. Prioriteringsmeldingen kapittel 10.1 s 20. Det er ikke tvil om at barn med akondroplasi med komplikasjoner som foramen magnum stenose, spinalstenose, søvnapnè m.fl. faller inn under denne definisjonen.

Videre i kapittel 8.2.1 s 103:

«Ved vurdering av tiltak rettet inn mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt kan det derfor, etter departementets vurdering, aksepteres et lavere krav til dokumentasjon»

kapittel 9.5.4 s 126:

«Etter departementets vurdering er det imidlertid flere forhold knyttet til behandling av små pasientgrupper med alvorlig tilstand som gjør at det kan være relevant å stille andre krav til dokumentasjon av nytte enn for øvrige tiltak. For slike tiltak kan pasientgruppen ofte være for liten til at tradisjonelle kontrollerte studier av effekt kan gjennomføres. Det gjør det vanskelig å gjennomføre tilsvarende metodevurderinger som for tiltak rettet mot større pasientgrupper. Etter departementets vurdering kan det derfor aksepteres et lavere krav til dokumentasjon for tiltak rettet mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt, jf. også drøfting i kap. 8.2».

Vi kan ikke se at dette er hensyntatt i FINOSE-rapporten, og i den norske tilleggsrapporten fra SLV på side 22 vurderes akondroplasi mot 3 prioriteringskriterier for alvorlige og sjeldne tilstander. Der konkluderes det med at akondroplasi oppfyller 2 av 3 kriterier, men ikke kriteriet for en «svært alvorlig» tilstand som SLV har definert til tilstander som beregnes til 30 tapte QALYs.

I Aquilo-rapportens alternative helseøkonomiske modell, jf. s 22, konkluderes det med 37 tapte QALYs per person med akondroplasi.

Det er ikke tydelig for oss hvilken hjemmel SLV bygger terskelen om 30 tapte QALYs på, ei heller hvordan SLV har kommet frem til 12 tapte QALYs per person med akondroplasi, jf. SLVs rapport s 21. Vi er kjent med at BioMarin og myndighetene har en pågående dialog om hvordan SLV har beregnet tilstandens alvorlighetsgrad.

Da dette handler om livsavgjørende og tidskritisk hjelp for noen svært få barn ber vi om at myndighetene legger til grunn den tolkningen som best møter barnas behov for hjelp og at det legges til grunn at akondroplasi oppfyller alle tre kriterier for alvorlige, sjeldne sykdommer som gir lavere krav til dokumentasjon og høyere betalingsvilje.

2.3 Konservativ vurdering av mulig høydevekst

Den norske rapporten legger til grunn en høydeøkning ved bruk av Vosoritide fra 130 til 143 (s. 9 i den norske rapporten). Biomarin anslår i sin analyse økning til 152 (s.22 i Finose). Dersom et barn med akondroplasi får tilgang på Vosoritide fra 2 år til 16 år vil barnet vokse i snitt 1,57 cm mer per år, dvs 22 cm. Dvs fra 130 til 152 cm. Alle barn som er 2 år og som etter hvert blir det vil ha en mulighet til å vokse 22 cm.

Det er ingen rimelig grunn for en konservativ tilnærming her, dette velter igjen usikkerheten over på barna. Vi ber om at Beslutningsforum legger til grunn tallet for fullt vekstpotensiale i sin vurdering.

2.4 Livskvalitet vs høyde

Det er heller ingen rimelig grunn til at SLVs hovedanalyse baserer seg på at det først er ved høyde mer enn (>) 150 cm for «ekstra nytteøkning på 0,1 QALY» (tabell 5 side 18), når eksperten sier at det er tilstrekkelig å være mellom 140 og 150 cm (s.20)?

Vi ber om at Beslutningsforum legger til grunn at ekstra nytte inntreffer på høyder mer enn 1.40. Differansen gir store utslag i IKER.

2.5 Vurdering av livskvalitet

Det beskrives i Finose-rapporten at det ikke er relevant å sammenligne med data om livskvalitet for voksne, da vurderingen gjelder barn (s.28 i Finose). Dette er uriktig. Det er den kumulative effekten av høydevekst som vil ha størst utslag på livskvalitet, og dermed er livskvaliteten som disse barna vil ha etter å ha mottatt behandling i vekstfasen, altså etter å ha blitt voksne, svært relevant. Finose-rapporten beskriver også at det vil være usikkerhet i oppgitt livskvalitet hos pasienter med akondroplasi pga tilpasning til å leve med tilstanden. Dermed vil personer med akondroplasi oppgi en høyere livskvalitet i EQ-5D enn det som er reelt, såkalt Disability paradox som er velkjent fenomen. Finose nøyer seg med å henvise til at det er opp til Biomarin å bevise nevnte tendens til å oppgi høyere livskvalitet enn reelt. Igjen tolkes usikkerhet i disfavør av barnas interesse for å få hjelp.

Det er ikke forsvarlig at myndighetene legger til grunn pasientgruppens oppgitte verdi for livskvalitet når det er en kjensgjerning at mennesker med medfødte, alvorlige tilstander oppgir å ha høyere livskvalitet enn de reelt har, jf. Disability paradox. Norske myndigheter har selvstendig ansvar og interesse av å opplyse disse forholdene for å legge til grunn reell alvorlighetsgrad for å ivareta barnas

juridiske og etiske rettigheter. Vi ber om at myndighetene legger til grunn en verdi for livskvalitet som best møter barnas behov for hjelp.

2.6 Antallet barn Vosoritide er aktuelt for

Selv om den norske tilleggsrapporten beskriver at 10-15 barn er rekruttert til studier for andre medisiner (s. 24) så velger man likevel å fastholde totalantallet barn med akondroplasi i Norge (ca 30) når medikamentets potensielle kostnader skal beregnes (tabell 7 og 8, side 23-24). Det vil med sikkerhet være færre enn 30 barn som er aktuelle og vil gjennomføre behandling, p.t. vet vi at 10 er inkludert i studie fra QED og 4 barn vil motta medisin fra Ascendis. Disse vil motta medisiner via studiene helt til de har sluttet å vokse. Et anslag nærmere 15 er dermed et forsvarlig anslag gitt sakens realiteter og vi ber Beslutningsforum legge dette til grunn i endelige kostnadsberegninger.

3. Nye opplysninger

SLV er informert om at det etter ferdigstilling av deres vurderinger er publisert en forskningsartikkel som dokumenterer at Vosoritide virker på foramen magnum stenose hos spedbarn som får tilgang til medisinen:

[Vosoritide therapy in children with achondroplasia aged 3–59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial - The Lancet Child & Adolescent Health](#)

Selv om pasientgruppen her er spedbarn (og ikke 2-åring og oppover som i herværende vurdering) dokumenterer dette at Vosoritide virker på medisinske komplikasjoner og er en sterk indikasjon på at medisinen vil virke på de andre medisinske komplikasjonene. Dette bør vektlegges i endelig vurdering. Vi ber opplyst hvordan norske myndigheter vil vurdere forskningsdata som blir produsert før beslutningen skal tas men ikke er levert inn av Biomarin i søknadsgrunnlaget.

4. Etiske vurderinger

Det er 40 andre land som nå har tatt i bruk Vosoritide. Dette er land vi i Norge vanligvis sammenligner oss med: Tyskland, Frankrike, Luxemburg, Italia, Spania, Australia, Slovenia og Japan. Slik NiK ser det reises det en del etiske aspekter når Sverige nå avviser medikamentet på grunn av usikre data – med den konsekvens at svenske barn går glipp av tidskritisk behandling som uansett virker godt på diagnosens ekstreme veksthemming, mens 40 andre land har tatt på seg kostnaden med å dokumentere de langsiktige effekter Vosoritide vil ha på de medisinske komplikasjonene. Vi ber om at norske myndigheter tar innover seg informasjon om hvordan og hvorfor andre land har konkludert med å godkjenne medikamentet og vektlegger de etiske aspektene og hensynet til barnas behov høyt i vurderingen.

Som nevnt innledningsvis: Det er tidskritisk at barna får hjelp. Barna våre er i vekstsonen nå. Hver dag uten tilgang til medikamentet er irreversible og tapte muligheter for barnet til å få full effekt.

Vi ber innstendig om at Beslutningsforum godkjenner Vosoritide (Voxzogo) for bruk i Norge nå.

Vennlig hilsen Lise Klaveness, Mira Mykletun, Kristine Juvet og Åsne Hanto pva. Norsk Interesseforening for Kortvokste