

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_045: Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) - Behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn

Vurdering av innsendt dokumentasjon

19-04-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

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

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

SAMMENDRAG: VURDERING AV LIBMELDY

Hva er Libmeldy?

Libmeldy er et legemiddel til behandling av barn med metakromatisk leukodystrofi (MLD), en medfødt sykdom som gir tap av fysiske ferdigheter og mental evne. Pasienter med MLD har en feil i genet som lager enzymet arylsulfatase A (ARSA). Mangel på ARSA fører til at såkalte sulfatider hoper seg opp i hjernen og nervesystemet, og forårsaker skade.

Libmeldy er en genterapi, som er laget spesielt for barnet fra barnets egne celler. Stamceller samles inn fra barnets benmarg eller blod, og i et laboratorium blir det satt inn et fungerende gen som kan lage ARSA i cellene. Når barnet får Libmeldy, som er laget av disse endrede cellene, vil cellene begynne å lage ARSA som kan bryte ned sulfatidene i nervecellene og andre celler i barnets kropp. Dette kan bremse utviklingen av sykdommen. Libmeldy er en engangsbehandling.

Hvor alvorlige er metakromatisk leukodystrofi?

MLD er en sjelden og svært alvorlig sykdom. Alvorligheten er avhengig av type MLD. Ved sen-infantil type får barnet symptomer i 1-2 års alderen og ved tidlig juvenil type kommer symptomene før 7 års alder. Ved begge formene vil fysiske ferdigheter og mental evne svekkes over tid. Den sen-infantile typen er den vanligste, den mest alvorlige og den med raskets sykdomsforløp. Forventet levealder varierer, men ligger omtrent mellom 7-12 år ved sen-infantil type. I Norge ser det ut til at pasientene leverer noe lengre, muligens grunnet god støttende behandling.

Hvem kan få behandling med Libmeldy?

Behandlingen må helst gis før barnet har utviklet tegn eller symptomer på sykdommen, men kan også gis til barn med tidlige symptomer hvis symptomene ikke utvikler seg raskt. Det blir født et barn med MLD med omtrent ett til to års mellomrom i Norge. Siden det vanligvis ikke er kjent ved fødselen at barnet har genfeilen som gir MLD, og behandlingen må gis før eller kort tid etter symptomutbrudd, er det ikke alle som kan bli behandlet med Libmeldy. Hvis et foreldrepar har et barn med MLD, kan yngre søsken testes for genfeilen.

Hvordan er nytten av Libmeldy undersøkt?

Til sammen 29 barn har fått behandling med Libmeldy. Nyttene var størst hos barna som enda ikke hadde utviklet symptomer da de fikk Libmeldy, mens det ikke så ut til å gi noen nytte hos barna som ikke lenger kunne gå eller som hadde begynt å tape mentale evner da de fikk Libmeldy. Barna med sen-infantil type var uten symptomer da de fikk Libmeldy, og alle var fortsatt i live ved slutten av studien (etter median 3,5 år, maksimalt 7,5 år). En annen studie har vist at uten behandling dør mange med sen-infantil type i 4 – 6 års alder. Nesten halvparten av barna bevarte normale fysiske ferdigheter etter behandlingen, og det er ikke vanlig ved ubehandlet sen-infantil MLD. Nyttene av Libmeldy var mindre tydelig og mer variabel hos pasienter med tidlig juvenil type som hadde begynt å få symptomer.

Legemiddelfirmaet Orchard Therapeutics har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Libmeldy påvirker sykdommen og livskvaliteten hos pasienter med MLD. Modellen prøver å forutse hvilken effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Studiene og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Orchard Therapeutics har laget, er vurdert i det nordiske samarbeidet FINOSE. I FINOSE samarbeider Legemiddelverket i Norge med tilsvarende myndigheter i Sverige (TLV) og Finland (Fimea) om å vurdere dokumentasjonen.

Dokumentasjonen viser at Libmeldy har effekt på viktige symptomer ved MLD i det tidsrommet som er studert, maksimalt 7,5 år. Dette er svært kort tid for en engangsbehandling som gis til små barn og som er forventet å virke i

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er metakromatisk leukodystrofi? Du kan lese om sykdommen på [frambu.no](#)

opptil 80 år. FINOSE mener det er flere utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen med Libmeldy vil ha for pasientene over tid. Det er fordi dokumentasjonen har svakheter:

- Siden MLD er en sjelden sykdom, er det få pasienter som har fått behandling med Libmeldy
- Vi vet ikke hvor lenge Libmeldy vil ha effekt og om den vil være livslang
- Alle pasientene i studien fikk Libmeldy, og dette gjør det vanskelig å vurdere hvor stor nytten av Libmeldy er sammenlignet med ingen behandling

FINOSE har fått hjelp av kliniske eksperter i Norge, Sverige og Finland til å vurdere hva disse svakhetene betyr for analysene våre.

Hva koster Libmeldy?

Orchard Therapeutics har satt prisen på Libmeldy slik at det koster omtrent 30 millioner kroner for behandlingen. Kostnader til støttebehandling blir trolig litt lavere for pasienter som får Libmeldy. Orchard Therapeutics kan velge å gi rabatt slik at de faktiske kostnadene for sykehusene blir lavere.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

Dokumentasjonen tyder på at en del av barn som blir behandlet med Libmeldy får en forsinket utvikling av sykdommen og bedre livskvalitet. De barna som fikk behandling før symptomene startet, viste i studieperioden omtrent samme utvikling som friske barn. Effekten er god i oppfølgingsperioden, men vi vet lite om langtidseffekten. Dette må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av Libmeldy må vi regne om prisen til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår» (på fagspråket «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi et år helt uten sykdom. Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger brukt mot ulike sykdommer. Siden det er usikkert hvor stor nytten av Libmeldy er, og hvor lenge nytten vil kunne vare, har FINOSE gjort flere beregninger. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» med Libmeldy kan være mellom 2,5 og 8,3 millioner kroner.

Hvem bestemmer om Libmeldy skal tas i bruk?

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

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
SAMMENDRAG: VURDERING AV LIBMELDY	3
INNHOLDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 METAKROMATISK LEUKODYSTROFI (MLD).....	9
1.3 PASIENTGRUNNLAG I NORGE	10
1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	11
1.5 BEHANDLING AV MLD.....	11
1.5.1 <i>Behandling med Libmeldy</i>	11
1.5.2 <i>Dagens behandling i norsk klinisk praksis</i>	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	14
3 ØKONOMISK ANALYSE OG RESULTATER.....	15
3.1.1 <i>Firmaets grunnanalyse</i>	16
3.1.2 <i>FINOSE-scenarier</i>	17
3.1.3 <i>Sensitivitetsanalyser</i>	20
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	26
5 VURDERING AV VEILEDENE KITERIER FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND 28	
6 OPPSUMMERING, VURDERINGER OG DISKUSJON.....	29
REFERANSER.....	32
APPENDIKS 1 - ALVORLIGHETSBEREGNINGER	33
VEDLEGG 1 FINOSE-RAPPORTEN	38
VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	39

LOGG

Bestilling:	ID2020_045: Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy)
Bestillingsordlyd:	ID2020_045: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Genterapi ex-vivo (Libmeldy) med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet <ul style="list-style-type: none"> - Hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer - Eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt.
Forslagstiller:	Legemiddelverket
Legemiddelfirma:	Orchard Therapeutics
Preparat:	Libmeldy
Virkestoff:	Autolog CD34+ celleberiket populasjon som inneholder hematopoetiske stamceller og forløperceller transdusert ex vivo med lentiviral vektor som koder genet for arylsulfatase A
Indikasjon:	Libmeldy er indisert for behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes av bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A (ARSA)-genet som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktivitet: <ul style="list-style-type: none"> - hos barn med sene infantile eller tidlige juvenile former, uten kliniske manifestasjoner av sykdommen, - hos barn med den tidlige juvenile formen, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, som fortsatt har evne til å gå selvstendig og før starten av kognitiv svikt'
ATC-nr:	

Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	17-12-2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-06-2021 (FINOSE)
Klinikere kontaktet for første gang	10-07-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	14-06-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	NA (FINOSE)
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	NA (FINOSE)
Rapport ferdigstilt:	21-02-2022 (IFNOSE) 19-04-2022 (Norsk del-rapport)
Saksbehandlingstid:	263 (FINOSE) og 320 (Norsk del) dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold Effekt og modell ble utredet i samarbeid med TLV (Sverige) og FIMEA (Finland) via FINOSE, se vedlagt rapport.
Kliniske eksperter:	Magnhild Rasmussen Arvid Heiberg Laurence Bindoff
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er	

ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.

ORDLISTE

AAA	Anti ARSA antistoffer
AE	Adverse event (bivirkninger)
ARSA	Arylsulfatase A
BM	Benmarg
CFS	Cerebrospinal fluid / celebral væske
CNS	Central nervous system
CUP	Compassionate use program
DQ	Development quotient
EJ	Early juvenile
ES	Early-symptomatic
GMFC	Gross Motor Function Classification
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification in MDL
GMFM	Gross Motor Function Measure
GT	Gene therapy
HE	Hospital exemption
HSPC	Hematopoietiske stamme- og progenitorceller
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantations
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
LI	Late infantile
LV	Lentiviral vector
mPB	Mobilisert perifert blod
MAC	Myeloablative
MLD	Metachromatic Leukodystrophy
MRI	Magnetic resonance imaging
NCV	Nerve conduction velocity
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells
PS	Pre-symptomatic
SAE	Serious adverse events
sCMFS	Severe cognitive and motor impairment-free survival
SMAC	Sub-myeloablative

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Hurtig metodevurdering av genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn, i henhold til bestilling fra Bestillerforum (ID2020_045) og godkjent preparatomtale.

Metodevurderingen er basert på en rapport fra FINOSE-samarbeidet, hvor klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av Libmeldy er utredet (vedlegg 1). Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelfirmaet Orchard Therapeutics.

I denne rapporten gis et sammendrag av FINOSE-vurderingene, samt tilleggsinformasjon som er relevant for norske forhold, herunder:

- Resultater fra den helseøkonomiske analysen med norske kostnader for de viktigste kostnadene og med diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Pasientgrunnlag i Norge
- Beregning av alvorlighetsgrad
- Budsjettkonsekvenser
- Innspill fra norske klinikere
- Vurdering av de veiledende kriteriene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand
- Vurdering av prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet

1.2 METAKROMATISK LEUKODYSTROFI (MLD)

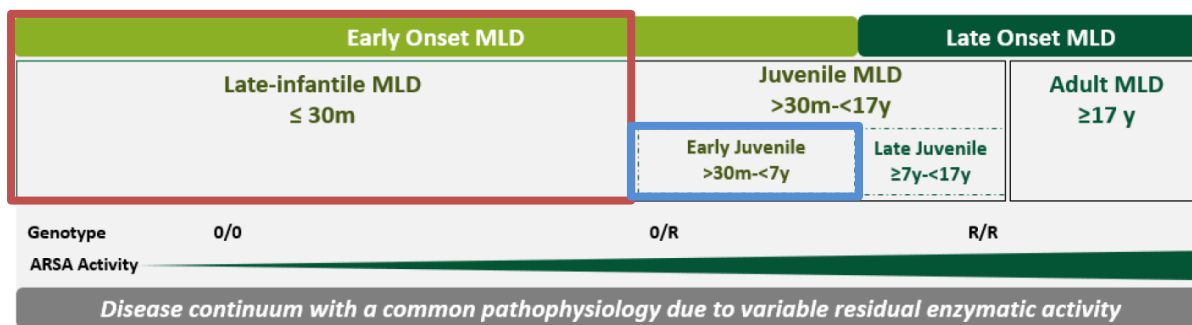
Metakromatisk leukodystrofi (MLD) er en sjelden og svært alvorlig arvelig sykdom (1). MLD er forårsaket av mutasjoner i arylsulfatase A-genet (ARSA-genet), som medfører mangel på det tilhørende ARSA-enzymet. Mangel på ARSA-enzymet fører til opphopning av toksiske mengder sulfatider, spesielt i cellene i sentralnervesystemet. Opphopningen kan også finne sted i andre organer. Denne opphopningen medfører et progressivt tap av motoriske funksjoner og kognitive evner, etterfulgt av tidlig død.

MLD deles normalt inn i tre former: sen-infantil MLD (late-infantil MLD), juvenil MLD (juvenile MLD) og voksen MLD (adult MLD). Inndelingen er basert på genotype og ARSA-aktivitet, og er korrelert med når symptomer oppstår. Figur 1 viser en skjematisk inndeling av pasientpopulasjonen.

Metodevurderingen omhandler de tre pasientgruppene som er innenfor markedsføringstillatelsen til Libmeldy:

- Barn med sen-infantil form, som ikke har begynt å utvikle symptomer (pre-symptomatisk sen-infantil, benevnt videre som PS-LI)
- Barn med tidlig-juvenil form, som ikke har begynt å utvikle symptomer (pre-symptomatisk tidlig juvenil, benevnt videre som PS-EJ)
- Barn med tidlig-juvenil form, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, men som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og hvor kognitiv degenerasjon ikke har begynt ($DQ > 80$) (tidlig symptomatisk tidlig juvenil, benevnt videre som ES-EJ)

Pasientpopulasjonene som inngår i indikasjonsordlyden for Libmeldy, er markert med en rød og blå firkant i Figur 1. For den tidlig-juvenile formen (blå firkant) må pasientene i tillegg enten være helt symptomfrie, eller fremdeles kunne gå uten hjelpemidler og ikke ha kognitiv degenerasjon for å være aktuelle for behandling med Libmeldy.



Figur 1. Inndeling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) (kilde: Orchard Therapeutics).

Barn med mutasjoner i ARSA-genet blir i utgangspunktet født friske. Symptomer kan begynne før 30 måneders alder hos de sen-infantile, og senest ved 7 års alder hos de tidlig-juvenile. Kliniske eksperter Legemiddelverket har snakket med i forbindelse med metodevurderingen forteller at MLD er en livsbegrensende, nådeløs, invalidiserende og isolerende tilstand som påvirker alle aspekter av livet til pasienten og omsorgspersoner. Barn med MLD opplever et raskt progressivt tap av evnen til å sitte, stå, gå, snakke, se, høre og svelge. Sykdomsforløpet er varierende, og noen mister evner tilnærmet over natten. I senere deler av sykdomsforløpet kan pasienter oppleve smertefull spastisitet, epilepsi, demens, pustevansker, inkontinens og komplekse gastrointestinale dysfunksjoner. Behandling av disse komplikasjonene med ulike verktøy og legemidler må ofte endres raskt og uforutsigbart grunnet rask sykdomsprogresjon. Kliniske eksperter forteller at uforutsigbarheten om symptomendringer medfører utfordringer for behandlingen, spesielt i en hjemme-setting.

For ytterligere informasjon om sykdommen vises det til FINOSE-rapporten (Vedlegg 1).

1.3 PASIENTGRUNNLAG I NORGE

Det er estimert at MLD har en prevalens på verdensbasis på 1 av 40 000 til 1 av 160 000. Noen folkegrupper har høyere prevalens (2, 3). Blant den amerikanske urbefolkningen er prevalensen så høy som 1 av 2 500, og for noen utvalgte folkegrupper i Midtøsten er det antatt at prevalensen er enda høyere.

Orchard Therapeutics har antatt en prevalens på omtrent 1 av 100 000 i de skandinaviske landene, noe som innebærer at det fødes ett barn med MLD i Norge omtrent hvert andre år. Ifølge Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser (Frambu) er det vanskelig å si noe eksakt om forekomsten, men at internasjonale prevalenstill anslår at det i gjennomsnitt kan fødes 1 barn årlig med MLD i Norge (4). Dette stemmer overens med innspill fra norske kliniske eksperter Legemiddelverket har snakket med i løpet av metodevurderingen. En kliniker forteller at omtrent 15 pasienter lever med MLD i Norge i dag. Dette omfatter alle tre former av MLD.

Indikasjonsordlyden til Libmeldy avgrenser aktuelle pasienter for behandling til undergruppene PS-LI, PS-EJ og ES-EJ. Ifølge Frambu og internasjonale publikasjoner antas det at LI-pasientene utgjør litt over halvparten av totalpopulasjonen med MLD, og med en jevn fordeling av den resterende andelen mellom juvenil- og voksenpopulasjonen Dette stemmer godt overens med fordelingen av type MLD for de identifiserte pasientene i Norge (4). Basert på dette vil det muligens være 0,8 pasienter årlig til 1 pasient hvert andre år i Norge som er innenfor indikasjonen til Libmeldy. Tallet kan være opptil 1,5 hvert andre år, dersom de tidlig-symptomatiske pasientene diagnostiseres før de har mistet evnen til å gå, og kognitiv degenerasjon ennå ikke har oppstått.

I klinisk praksis vil det imidlertid være utfordrende å identifisere og diagnostisere aktuelle pasienter tidsnok til at de kan behandles med Libmeldy. Uten systematisk/tidlig screening vil en pre-symptomatisk diagnose for pasientgruppene PS-LI og PS-EJ, i dag kun være mulig for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen. Og selv om indikasjonen også omfatter tidlig symptomatiske pasienter (ES-EJ), er sykdomsbildet preget

av rask progresjon, noe som kan innebære at pasienter på veien til en fastsatt diagnose allerede vil kunne ha progrediert forbi det smale behandlings-vinduet.

Videre forteller norske klinkere Legemiddelverket har snakket med at foreldre som har barn med MLD, muligens vil ta et bevisst valg om ikke å få flere barn. Det er usikkert om en eventuell innføring av Libmeldy vil føre til en økning i potensielle pasienter. Antall sekundærtillfeller innad i familier er ukjent, men er trolig lite utbredt. Av de nevnte 15 pasientene i Norge er det trolig kun [REDACTED] tilfeller med to affiserte barn i samme familie, ifølge en kliniker Legemiddelverket har konferert med.

Oppsummert vil Libmeldy, ved fraværet av systematisk/tidlig screening, primært være aktuell for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen. I tillegg må barnet ha MLD innenfor godkjent indikasjon (PS-LI, PS-EJ, eller ES-EJ). Med dette som utgangspunkt er det svært krevende å estimere antall aktuelle pasienter i Norge. Antallet kan være i området 1 barn hvert femte til hvert femtende år. Anslaget er svært usikkert siden det ikke er kjent hvor ofte MLD opptrer hos familier hvor ett barn allerede har fått diagnose. Legemiddelverket er kjent med at det muligens [REDACTED] i Norge per nå som er aktuell for behandling med Libmeldy.

Til tross for at det i teorien kunne være aktuelt å behandle omtrent 2-3 pasienter med Libmeldy i løpet av de første fem årene i Norge, vil det med bakgrunn i overnevnte begrensinger og utfordringer i praksis være svært få aktuelle pasienter i overskuelig fremtid.

1.4 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med formene PS-LI, PS-EJ- og ES-EJ-MLD. Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Beregningene er gjort i innsendt modell fra Orchard, med forutsetningene i FINOSE sine scenarioer.

Ut ifra tilgjengelige kilder om dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på mellom 62-69 QALYs. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

1.5 BEHANDLING AV MLD

1.5.1 Behandling med Libmeldy

Indikasjon

Libmeldy er indisert for behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes av bialleliske mutasjoner i arylsulfatase A (ARSA)-genet som fører til en reduksjon av ARSA-enzymaktivitet:

- hos barn med sene infantile eller tidlige juvenile former, uten kliniske manifestasjoner av sykdommen,
- hos barn med den tidlige juvenile formen, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, som fortsatt har evne til å gå selvstendig og før starten av kognitiv svikt

Virkningsmekanisme

Libmeldy (atidarsagene autotemcel) er en ex vivo genetisk modifisert autolog CD34+ hematopoietisk stam- og progenitorcelle (HSPC) genterapi. Autologe CD34+ HSPC-er samles inn fra pasientens benmarg (BM)-høsting eller fra mobilisert perifert blod (mPB) og blir transduert med en lentiviral vektor (ARSA LVV), som setter inn én eller flere kopier av den humane ARSA komplementære deoksyribonukleinsyren (cDNA) i cellens genom, slik at genetisk modifiserte celler blir i stand til å uttrykke det funksjonelle ARSA-enzymet.

Dosering og administrasjonsmåte

Libmeldy skal kun administreres én gang. Dosen er definert basert på pasientens vekt på infusjonstidspunktet. Minimum anbefalt dose av Libmeldy er 3×10^6 CD34⁺ celler/kg. Tabellen under viser prosess og tidslinjer for å lage og administrere Libmeldy.

Tabell 1. Tidslinjer i behandlingen med Libmeldy (Kilde: SPC).

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 2 måneder før infusjon med Libmeldy	Mobiliseringslegemidlet gis hvis Libmeldy er laget av blodstamceller	Å flytte blodstamceller fra barnets benmarg inn i blodstrømmen.
Omtrent 2 måneder før infusjon med Libmeldy	Blod eller benmarg samles inn, og autologe CD34+ celler blir isolert.	For å lage Libmeldy av og bruke den som erstatningsceller om nødvendig
5 dager før infusjon av Libmeldy	Et kondisjoneringslegemiddel gis i 3-4 dager på sykehus. Busulfan er det anbefalte kondisjoneringslegemidlet.	For å forberede barnets benmarg for behandling ved å ødelegge celler i benmargen slik at de kan bli erstattet med de endrede cellene i Libmeldy.
15-30 minutter før infusjon	Et antihistamin gis til pasienten	For å forhindre en allergisk reaksjon.
Start av infusjon med Libmeldy	Libmeldy gis som et drypp (infusjon) inn via sentralvenekateter. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 30 minutter for hver infusjonspose. Antall poser vil variere i henhold til pasientens vekt på tidspunktet for infusjon. Behandlingen skal kun gis én gang.	Tilføyde stamceller som inneholder ARSA-genet med en lentiviral vektor inn i barnets benmarg. De genetisk modifiserte cellene blir deretter i stand til å uttrykke det funksjonelle ARSA-enzymet.
Etter behandling med Libmeldy	Barnet vil bli liggende på sykehuset i omtrent 4–12 uker	For å komme seg igjen og overvåkes for å kontrollere om behandlingen til barnet fungerer og hjelpe hvis de får bivirkninger inntil legen er tilfreds med at det er trygt for barnet å forlate sykehuset.

Ifølge preparatomtalen skal Libmeldy administreres på et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Orchard oppgir at det per dags dato er fem behandlingssentre i Europa som er sertifisert (eller i prosessen med å bli sertifisert) for å administrere Libmeldy. Disse er: Ospedale San Raffaele i Milano (Italia), Hôpital Robert Debré i Paris (Frankrike), Universtätsklinikum Tübingen (Tyskland), Princess Máxima Center i Utrecht (Nederland) og The Royal Manchester Children's Hospital (England). Orchard har ikke indikert at det vil komme kvalifisert behandlingssenter i Norge eller Skandinavia.

Orchard antar at innledende vurderinger og diagnostisering av MLD vil bli gjort på regionalt/nasjonalt nivå, og at pasienter som møter kriteriene for behandling med Libmeldy vil bli henvist til et av de kvalifiserte behandlingssentrene. Videre antas det at ingen ytterligere fasiliteter eller infrastruktur vil være nødvendig lokalt. Etter en periode med overvåkning hos behandlingssenteret vil pasienten kunne returnere til hjemlandet for langtidsoppfølging hos lokale/nasjonale klinikere.

Legemiddelverket har hatt kontakt med norske kliniske eksperter angående praktiske aspekter knyttet til gjennomføring av behandling med Libmeldy og oppfølging av pasienter i etterkant av behandlingen. Det er generelt god erfaring med gjennomføring HSCT i Norge, og rent praktisk og teoretisk er det mulig å gjennomføre behandlingen i Norge. Det er også erfaring med å sende blod/celler til utlandet for dyrking/redigering, for deretter å bli administrert til pasienten i Norge. For sykdommer hvor det er etablert erfaring med dette er derimot det totale pasientantallet høyere enn det som det kan antas for MLD. Utfordringen blir derfor å opparbeide seg tilstrekkelig erfaring nasjonalt med selve gjennomføringen av behandlingen for den aktuelle pasientgruppen, og at det generelt vil være for få pasienter til å danne seg et godt nok grunnlag. Videre forteller de kliniske ekspertene at det ved andre

sjeldne genetiske sykdommer, spesielt hos barn, er etablert gode bånd med avdelinger i andre land. Alt i alt forteller klinikerne at det ikke er avgjørende hvor behandlingen gjennomføres, så lenge erfaringsgrunnlaget hos behandlingsstedet er godt over tid og at foreldrene til barna kan føle seg ivaretatt.

Bivirkninger

Behandling med Libmeldy blir innledet med HSCT gjennom benmarghøsting eller perifer blodmobilisering og myeloablative kondisjonering (fortrinnsvis med busulfan). De vanligste bivirkningene ($\geq 1/10$) forbundet med kondisjoneringsregime i studiene for Libmeldy var nøytropen feber, nøytropeni, metabolsk acidose, oppkast, stomatitt, ovariesvikt, forstørret lever og venookklusiv leversykdom.

Bivirkninger direkte forbundet med Libmeldy var tilstedeværelse av anti-ARSA-antistoffer (AAA). For ytterligere informasjon om Libmeldy henvises det til preparatomtalen.

1.5.2 Dagens behandling i norsk klinisk praksis

Veien mot en diagnose starter oftest lokalt i distrikt- og lokalsykehus, hvor pasienten deretter blir henvist til regional- eller universitetssykehus. I de fleste tilfeller er regionalsykehuset første henvisningssted for innbyggere i deres nedslagsfelt. Etter at symptomene begynner å vise seg og blir gjenkjent vil diagnosen normalt bli satt noen måneder etter første henvisning til barnelegen. Sikker diagnose stilles på bakgrunn av en kombinasjon av biokjemiske analyser og genetiske tester.

Tidlig- og presymtomatisk diagnose er i dag kun mulig for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen. MLD inngår ikke i nyfødtscreening.

Alle former for MLD blir i dag behandlet med dagens beste støttebehandling, da ingen sykdomskorrigerende behandling er tilgjengelig. Behandlingen av pasientgruppen er ikke sentralisert, begrunnet med mangel på sykdomskorrigerende behandling. På bakgrunn av det svært lave pasientantallet, mangel på kausal behandling og stor geografisk spredning, er det opparbeidet begrenset erfaring med sykdommer som MLD blant barneleger generelt i Norge.

De kliniske ekspertene viser til en studie publisert i 2013, der 27 symptomatiske pasienter med MLD fikk stamcelletransplantasjon (med donorblod fra navlestreng) (5). I studien døde 7 pasienter innen kort tid, blant annet av infeksjon. Studien viste liten eller ingen effekt hos LI- og EJ-pasienter.

Dagens behandling består i stor grad av prinsipper beskrevet internasjonalt. En multidisiplinær tilnærming blir generelt tilbudt med spesiell oppmerksomhet knyttet til fysioterapi, spastisitet, ernæring, tale og smerte. En artikkel fra 2021, som Legemiddelverket har fått oversendt fra norske klinikere, beskriver diagnostisering, pleie og behandling av leukodystrofier hos barn (1). I artikkelen fra 2021 forklares de internasjonale prinsippene mer inngående, med et vesentlig fokus på den multidisiplinære tilnærmingen samt fokus på den mentale helsen til pasienter og pårørende med leukodystrofier.

Systematisk/tidlig screening

I Norge er det per i dag ikke innført nasjonalt program for nyfødtscreening for MLD. Tidlig/systematisk screening med påfølgende pre-symptomatisk behandling ansees som det viktigste tiltaket for å unngå varig tap av motoriske og kognitive evner, dersom Libmeldy besluttes innført. Dette understrekes også av de kliniske ekspertene som Legemiddelverket har konferert. Dersom Libmeldy innføres til behandling av MLD aktualiseres spørsmålet om nyfødtscreening. Kliniske eksperter forteller at screening for MLD vurderes i flere land, og også diskuteres i Norge, men at ingen ennå har innført nyfødtscreening nasjonalt.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Dokumentasjonen av effekt og sikkerhet for Libmeldy til behandlingen av pasienter med PS-LI-, PS-EJ- og ES-EJ-MLD er basert på to en-armede studier (fase I/II og fase II) og ulike tilgangsprogram (CUP - compassionate use program, HE – Hospital exceptions). Alle studiene er gjennomført uten kontrollgruppe. Totalt har 29 pasienter mottatt behandling med Libmeldy, og av disse inngikk 25 av pasientene i analysene av effekt i søknaden om markedsføringstillatelse og er omfattet av den endelige indikasjonsordlyden. Av disse 25 pasientene var 15 pasienter PS-LI, 5 var PS-EJ og 5 var ES-EJ. Gjennomsnittsalderen ved evaluering av inklusjonskriteriene var 12 måneder for de sen-infantile pasientene, og 66 måneder (5,5 år) for de tidlig juvenile pasientene. Studieresultater for behandling med Libmeldy med en median oppfølgingstid på 3,16 år er publisert (6).

Orchard har i samarbeid med det behandelende sykehus i studiene av Libmeldy (Ospedale San Raffaele i Milano, Italia) gjennomført en annen studie med ubehandlede MLD-pasienter, NHx TIGET studie 204949, med hensikt å kunne sammenligne effekten av Libmeldy med det naturlige sykdomsforløpet for MLD. Alder- og sykdomsvariant-matched data inkluderte 19 sen-infantile og 12 tidlig-juvenile pasienter i NHx-studien. Alle pasientene i denne studien var symptomatiske MLD-pasienter og følgelig uegnet til å motta behandling med Libmeldy. Av pasientene inkludert i denne studien var 11 eldre ubehandlede søsken av pasienter som mottok behandling med Libmeldy i en av de kliniske studiene eller tilgangsprogrammene. Det ble gjort egne analyser hvor man sammenlignet matchede data mellom behandlede og ubehandlede søsken.

Resultatene fra de to en-armede studiene og andre ulike tilgangsprogram, viser at majoriteten av pasientene forblir i live og ikke utvikler alvorlige symptomer av MLD i løpet av studieperioden. Alle pasientene med PS-LI, som ble behandlet med Libmeldy, var i live ved tidspunktet for analysene etter median 3,5 år oppfølging, mens i den ubehandlede gruppen døde majoriteten av pasientene ved alder 4-6 år. Alle ubehandlede søsken til de behandlede PS-LI-pasientene hadde dødd før de fylte syv år. Alle PS-LI-pasientene som ble behandlet med Libmeldy hadde høyere GMFC-MLD-skår* sammenlignet med de ubehandlede pasientene ved samme alderstidspunkt. Resultatene var mindre tydelig for pasientene med den tidlig-juvenile formen, hovedsakelig grunnet kort oppfølgingstid og et svært lavt pasientantall. Av pasientene med PS-EJ hadde [REDACTED] en GMFC-MLD-skår 0, som tilsvarer normalt motorisk funksjonsnivå.

Libmeldy fikk markedsføringstillatelse av European Medicines Agency (EMA) i desember 2020. Med dette har EMA konkludert at nytten er større enn risikoen for pasienter ved behandling med Libmeldy. EMA viser til at nytten av Libmeldy for pasienter med MLD som ennå ikke hadde utviklet symptomer var tydelig, og at de behandlede pasientene opprettholdt funksjon på linje med friske barn i studieperioden. Nyttene var mindre markant og mer variabel for pasienter med MLD som allerede hadde begynt å utvikle symptomer på sykdommen, og EMA vurderte derfor at markedsføringstillatelsen skulle begrenses til presymptomatiske pasienter og til pasienter som hadde begynt å utvikle symptomer, men som fremdeles hadde gangfunksjon og hvor kognitiv degenerasjon ennå ikke hadde begynt. EMA påpeker videre at til tross for at nytten av Libmeldy ble opprettholdt over flere år hos noen pasienter, er det ennå ikke kjent om nytten opprettholdes over en livstidshorisont, og at det er behov for ytterligere oppfølging.

Ifølge EMA var det lave pasientantallet i studiene forståelig siden sykdommen er så sjelden. Det lave pasientantallet gjør at det er begrenset med data for bivirkninger. Det vil også være behov for ytterligere langtidsoppfølging for å avdekke eventuelle langtidsbivirkninger.

* GMFC-MLD – Gross Motor Function Classification in metachromatic leukodystrophy. Et klassifiseringssystem for vurdering av motoriske funksjoner hos pasienter med neurodegenerative lidelser. Skala fra 0-7, hvor 0 er høyeste nivå, med funksjonsnivå hos jevnaldrende friske personer. Se FINOSE-rapporten i Vedlegg 1 for mer informasjon.

FINOSE konkluderer med at størrelsen på behandlingseffekten av Libmeldy sammenlignet med ingen behandling ikke kan kvantifiseres basert på tilgjengelig dokumentasjon. Dette er begrunnet med flere faktorer:

- Det er svært få pasienter i de kliniske studiene.
- Det er begrenset oppfølgingstid for en engangsbehandling som har til hensikt å ha livslang varighet.
- Studiene hadde ikke kontrollgruppe.
- Pasientene behandlet med Libmeldy hadde høyere funksjonsnivå ved begynnelsen av studien enn pasientene i den historiske kontrollgruppen ved samme alderstidspunkt. Det er derfor trolig at prognosen mellom gruppene ville vært ulik dersom pasientene i Libmeldy-studien ikke hadde mottatt behandling.

For fullstendig oversikt over de kliniske studiene, dataene og vurdering av effekt og sikkerhet vises det til FINOSE-rapporten (Vedlegg 1).

Oppfølging av Libmeldy-behandlede pasienter

Libmeldy har vanlig markedsføringstillatelse (ikke «conditional approval»). EMA har forpliktet Orchard til å gjennomføre tiltak etter markedsføringstillatelsen, se tabellen under.

Tabell 2. Beskrivelse av tiltak etter markedsføringstillatelse.

Beskrivelse	Forfallsdato
For å ytterligere karakterisere den langsiktige effektiviteten og sikkerheten til Libmeldy hos barn med sene infantile og tidlig juvenile former av MLD, skal MAH gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv studie basert på data fra et register, i henhold til en avtalt protokoll.	Midlertidige rapporter skal sendes inn i samsvar med RMP Endelig studierapport: 31. mars 2041
MAH skal ta tiltak for å redusere helhetlig tid fra pasientscreening til behandling til innenfor de områdene som er observert under klinisk utvikling (median 8,2 uker; område 6-12,4 uker). Reduksjon av tiden som trengs til produkttesting og utgivelse skal være en del av disse tiltakene.	Fremskrittssrapporter: Juni 2021, Juni 2022 Erklæring: Desember 2022

I preparatomtalen til Libmeldy står det også at: *Det forventes at pasientene melder seg inn i et register, og blir fulgt opp i en langsiktig oppfølgingsstudie for å få en bedre forståelse av den langsiktige sikkerheten og effekten av Libmeldy.* Nødvendigheten av langtidsoppfølging ble også trukket frem i Legemiddelverkets samtale med norske kliniker. Det kan være en fordel at behandlingen er sentralisert, både for å kunne opparbeide erfaring med gjennomføring av behandlingen og for bedre å kunne følge opp og registrere effekt og bivirkninger. FINOSE eller Legemiddelverket har ikke mottatt informasjon om spesifikke planer om opprettelse av et register eller gjennomføring av langsiktig oppfølgingsstudie for norske/nordiske pasienter som behandles med Libmeldy.

3 ØKONOMISK ANALYSE OG RESULTATER

I den innleverte økonomiske analysen sammenlignes Libmeldy med dagens beste standard støttebehandling (BSC). Analysen er en kostnad per QALY-analyse. Nytteten av Libmeldy vs. BSC estimeres i QALY. Sammenligningen av ressursbruk for behandling med Libmeldy vs. BSC inkluderer kostnader for legemiddelbehandling, håndtering av bivirkninger, oppfølging og monitorering av sykdommen, samt i stor grad innsatsfaktorer som inngår i dagens behandling (hjelpemidler etc.). Basert på FINOSE sin kritiske vurdering av innsendt dokumentasjon, er det gjort egne analyser for kostnad/nytte-forholdet. FINOSE påpeker at analysene er utført i modellen Orchard har utviklet for å

belyse verdien av Libmeldy, og at modellen innehar visse begrensninger som gjør det krevende å estimere resultater på en troverdig måte. Det presiseres at begrensningene i modellen og input-data gjør at analysene som representerer FINOSE sine scenarier ikke til det fulle gjenspeiler det som vil kunne representere sannsynlig utfall i klinisk praksis i Skandinavia. Resultatene fra FINOSE sine analyser kan således være både under- og overestimert. FINOSE mener til tross for dette at analysene vi har gjennomført i større grad tar hensyn til dokumentasjonsgrunnlaget.

3.1.1 Firmaets grunnanalyse

Følgende nøkkelantagelser er anvendt av Orchard i den helseøkonomiske modellen:

- Pasienter som behandles presymptomatisk med Libmeldy og klassifiseres som “full responders” vil ikke utvikle kliniske manifestasjoner på MLD i den resterende levetiden.
- For en andel presymptomatiske eller tidlig symptomatiske pasienter som klassifiseres som «partial responders» vil behandlingen med Libmeldy føre til at sykdomsutviklingen stanser, og de vil stabilisere seg på GMFC-MLD nivå 1, 2, 3 eller 4 i den resterende levetiden.
- For en andel presymptomatiske eller tidlig symptomatiske pasienter som klassifiseres som «unstable responders» vil behandlingen med Libmeldy føre til en saktere sykdomsutvikling over tid sammenlignet med pasientene i kontrollarmen.
- For ES-EJ pasienter vil det være en forsinkelse før nytten av Libmeldy blir merkbar.
- Behandling med Libmeldy vil forsinke kognitiv degenerasjon hos den tidlig juvenile pasientgruppen.
- Pasienter som behandles presymptomatisk med Libmeldy og klassifiseres som “full responders” vil ha samme sannsynlighet for død som den generelle befolkningen.
- Ingen bivirkninger relatert til Libmeldy vil finne sted.
- Nyttevekter er hentet fra en vignettstudie og verdsatt basert på preferanser fra den britiske befolkningen.
- Livstidshorisont, tilsvarende 100 år.

Orchard har levert analyser og resultater for den kombinerte pasientpopulasjonen som inngår i effektdokumentasjonen (PS-LI, PS-EJ og ES-EJ samlet), samt separate resultater for de tre subgruppene: presymptomatisk sen-infatilt (PS-LI), presymptomatisk tidlig juvenile (PS-EJ) og tidlig symptomatiske tidlig juvenile (ES-EJ).

Tabell 3. Orchard's grunnanalyse for den samlede pasientpopulasjonen. Tentativ pris i NOK oppgitt av Orchard Therapeutics. Kostnader og effekt diskontert.

	Libmeldy	BSC	Diff.
Totale kostnader (Legemidler, administrasjon, oppfølging og tilrettelegging)	35 809 321	12 349 750	23 407 869
Totale leveår (LY)			
Totale QALYs	14.3	-4.5	18.8
Kostnad per vunnet leveår			
Kostnad per vunnet QALY			1 246 062 NOK

Tabell 4. Orchards grunnanalyse for pasientpopulasjonen PS-LI. Tentativ pris i NOK oppgitt av Orchard Therapeutics. Kostnader og effekt diskontert.

	Libmeldy	BSC	Diff.
Totale kostnader (Legemidler, administrasjon, oppfølging og tilrettelegging)	35 048 724	12 487 205	22 561 519
Totale leveår (LY)	█	█	█
Totale QALYs	15.6	-4.3	19.9
Kostnad per vunnet leveår			█
Kostnad per vunnet QALY			1 132 706 NOK

Tabell 5. Orchards grunnanalyse for pasientpopulasjonen PS-EJ. Tentativ pris i NOK oppgitt av Orchard Therapeutics. Kostnader og effekt diskontert.

	Libmeldy	BSC	Diff.
Totale kostnader (Legemidler, administrasjon, oppfølging og tilrettelegging)	34 487 261	11 907 074	22 580 187
Totale leveår (LY)	█	█	█
Totale QALYs	17.8	-4.9	22.7
Kostnad per vunnet leveår			█
Kostnad per vunnet QALY			996 517 NOK

Tabell 6. Orchards grunnanalyse for pasientpopulasjonen ES-EJ. Tentativ pris i NOK oppgitt av Orchard Therapeutics. Kostnader og effekt diskontert.

	Libmeldy	BSC	Diff.
Totale kostnader (Legemidler, administrasjon, oppfølging og tilrettelegging)	41 921 716	12 081 876	29 839 840
Totale leveår (LY)	█	█	█
Totale QALYs	2.3	-5.4	7.7
Kostnad per vunnet leveår			█
Kostnad per vunnet QALY			3 884 792 NOK

3.1.2 FINOSE-scenarioer

I FINOSE-utredningen er det vurdert at dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å beregne en egen hovedanalyse. Til tross for begrensningene i innsendt dokumentasjon har FINOSE utført ulike scenario- og sensitivetsanalyser i den helseøkonomiske modellen basert på data fra den kliniske studien, men det er ikke konkludert med ett enkelt resultat.

FINOSE har i stedet beregnet ulike scenarier med tilhørende sensitivitetsanalyser. FINOSE understreker i sin vurdering at Orchard sin helseøkonomiske modellstruktur og innebygde antagelser gjør det krevende å gjøre analyser som på en troverdig måte fremskriver naturlig sykdomsforløp ved MLD og effekt av behandling med Libmeldy. Modellen bygger på enten/eller antagelser om klassifisering av pasienter i ulike responsgrupper og livslang effektvarighet av Libmeldy for majoriteten av pasientene. Dette til tross for kort oppfølgingstid i de kliniske studiene og få pasienter til å informere disse antagelsene. Som en konsekvens av dette vil enhver mindre endring i modellen knyttet til responsgrupper og klassifisering gi svært store utslag på beregning av kostnadseffektiviteten.

FINOSE presenterer to scenarier hvor de to overnevnte usikkerhetsmomentene om effekt av Libmeldy (klassifisering i responsgrupper og effektvarighet) varieres hver for seg, samt et scenario hvor begge disse to endringene gjøres samtidig:

- Scenario 1: FINOSE endrer klassifiseringen i responsgrupper. Pasienter med for kort oppfølgingstid i studien til å kunne fastslå at de har full respons, er i stedet modellert som «partial responders».
- Scenario 2: FINOSE endrer antagelsen om livslang effektvarighet av Libmeldy. Klassifiseringen i responsgrupper i dette scenarioet er tilsvarende det firma har antatt i sin grunnanalyse, men etter 15 år følger pasientene som blir behandlet med Libmeldy det naturlige sykdomsforløpet i den resterende tidshorisonten i modellen.
- Kombinasjonsscenario: Begge de overnevnte endringene er implementert i samme helseøkonomiske modell.

I tillegg er følgende endringer fra Orchard sin basecase gjort i alle FINOSE-scenariene:

- Ikke inkludert nyttetap for pårørende (vises kun i sensitivitetsanalyser)
- Nyttevekter fra Orchard sin vignettstudie er rekalkulert for å unngå negative nyttevekter.

For ytterligere forklaringer om de ulike scenariene vises det til FINOSE-rapporten (Vedlegg 1).

Det er også noen landsspesifikke forskjeller i kostnad/nytte-analysen mellom Sverige, Finland og Norge:

- Diskonteringsratene som ligger til grunn for nåverdiberegningene er ulik i Sverige, Finland og Norge. I Norge skal både nytte og kostnader diskonteres med diskonteringsrate som angitt i Meld. St. 34 (2015-2016), og tatt inn i Legemiddelverkets retningslinjer. Det er lagt til grunn at diskonteringsraten skal tilsvare den gjeldende kalkulasjonsraten fastsatt av Finansdepartementet. Ratene som benyttes er 4% per år i de første 40 år etter at tiltaket planlegges innført, dvs. i år 0-39. I år 40-74 skal 3% per år brukes, mens man deretter, fra og med år 75, skal bruke 2% per år. Tidshorisonten i den helseøkonomiske modellen for Libmeldy er svært lang, da sykdommen inntreffer og behandlingen gis i ung alder. Diskonteringsraten har derfor stor påvirkning på resultatet i kostnad/nytte-analysen. Jo lavere diskonteringsraten er, jo lavere blir IKER.
- Den helseøkonomiske modellen fra Orchard ble innsendt med kostnader i norske kroner (NOK), og det er derfor ingen større forskjeller i enhets- og legemiddelkostnader mellom analysen gjennomført av FINOSE og den norske analysen.

Resultater FINOSE scenario 1:

Tabell 7. FINOSE scenario for den kombinerte pasientpopulasjonen (scenario 1). Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

	Libmeldy	BSC	Inkrement
Totale kostnader (legemidler, administrasjonskostnader, hjelpemidler osv.)	41 498 227	15 616 085	25 882 142
Totale leveår (LY)	19.2	8.8	10.4
Totale QALYs	9.3	1.2	8.0
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 2 489 214
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 3 225 418

Tabell 8. FINOSE scenario for pasientpopulasjonen PS-LI (scenario 1). Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

	Libmeldy	BSC	Inkrement
Totale kostnader (legemidler, administrasjonskostnader, hjelpemidler osv.)	40 689 011	15 784 174	24 904 837
Totale leveår (LY)	20.2	8.2	12.0
Totale QALYs	9.8	0.9	8.9
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 2 080 971
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 2 799 556

Tabell 9. FINOSE scenario for pasientpopulasjonen PS-ES (scenario 1). Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

	Libmeldy	BSC	Inkrement
Totale kostnader (legemidler, administrasjonskostnader, hjelpemidler osv.)	43 587 549	15 177 700	28 409 849
Totale leveår (LY)	17.2	10.4	6.8
Totale QALYs	7.8	2.2	5.6
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 4 179 762
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 5 059 120

Tabell 10. FINOSE scenario for pasientpopulasjonen ES-EJ (scenario 1). Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

	Libmeldy	BSC	Inkrement
Totale kostnader (legemidler, administrasjonskostnader, hjelpemidler osv.)	43 709 636	15 162 130	28 547 506
Totale leveår (LY)	15.7	10.1	5.6
Totale QALYs	7.6	1.8	5.8
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 5 143 467
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 5 050 752

Resultater FINOSE scenario 2:

Tabell 11. FINOSE scenario 2, separert på pasientpopulasjon. Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

Scenario 2	Δ Kostnader	Δ LY	Δ QALYs	Kostnad/QALY
PS-LI	20 380 244	6.0	6.6	3 105 129
PS-EJ	20 185 991	4.1	7.6	2 662 553
ES-EJ	25 765 281	3.8	6.2	4 181 307
Kombinert pasientpopulasjon	21 013 271	5.4	6.7	3 151 472

Resultater FINOSE kombinasjonsscenario:

Tabell 12. FINOSE kombinert scenario (FINOSE-klassifisering respondere og 15-års behandlingseffekt), separert på pasientpopulasjon. Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

	Δ Kostnader	Δ LY	Δ QALYs	Kostnad/ QALY
PS-LI	24 904 837	5.2	4.3	5 857 541
PS-EJ	28 409 849	3.7	3.4	8 259 076
ES-EJ	28 547 506	3.2	3.8	7 575 177
Kombinert pasientpopulasjon	25 882 142	4.7	4.1	6 359 681

3.1.3 Sensitivitetsanalyser

Det er primært to hovedkilder til usikkerhet i modellen: modellstruktur og parameterusikkerhet hvor det er krevende å estimere en realistisk forventning fordi det mangler kliniske data. FINOSE har utforsket ulike parametere i sensitivitetsanalysene ved å endre variabler enkeltvis, samt andre endringer i modellen for å utforske usikkerheten.

Tabell 7. FINOSE sensitivitetsanalyser basert på enten scenario 1*, scenario 2**, eller kombinasjonsscenario 1 and 2***. Tentativ pris (NOK) for Libmeldy oppgitt fra Orchard. Diskonterte verdier.

	Sensitivity analysis/parameter	Δ Costs	Δ LYs	Δ QALYs	Cost/QALY
1	One caregiver included from GMFC-2 to GMFC-6*:				
	PS-LI	24 904 837	12.0	9.0	2 761 341
	PS-EJ	28 409 849	6.8	5.5	5 150 413
	ES-EJ	28 574 506	5.6	5.5	5 145 688
	Combined patient population	25 558 142	10.4	8.1	3 209 917
2	Include caregivers as in the company's base case (see section 4.1.2)*				
	PS-LI	24 904 837	12.0	9.5	2 631 443
	PS-EJ	28 409 849	6.8	5.6	5 067 290
	ES-EJ	28 574 506	5.6	6.0	4 737 795
	Combined	25 558 142	10.4	8.5	3 059 782
3	Discount rate (only calculated for the combined patient population average)*				
	4% for the whole time horizon for both costs and effect	25 687 254	8.5	7.0	3 675 642
	3% for the whole time horizon for both costs and effect	25 761 887	11.2	8.6	2 985 694
	2% for the whole time horizon for both costs and effect	25 987 905	15.3	11.1	2 345 280
	1% for the whole time horizon for both costs and effect	25 278 087	25.6	16.8	1 502 068
	0% for the whole time horizon for both costs and effect	27 439 760	33.1	21.3	1 289 174
4	Time horizon (combined patient population)*				
	10	24 837 972		2.5	9 784 387
	20	24 910 700		4.2	5 926 911
	30	25 327 397		5.3	4 797 453
	40	25 516 071		6.0	4 239 526
	50	25 643 690		6.7	3 831 723
	60	25 726 518		7.2	3 594 624
	70	25 783 653		7.5	3 444 378
	80	25 843 006		7.8	3 301 280
	90	25 876 991		8.0	3 235 113
5	Time horizon (combined patient population) **				
	10	21 921 295	1.3	4.2	5 270 076
	20	20 048 061	4.5	6.5	3 070 376
	30	20 200 453	5.4	6.7	3 033 674
	40	20 413 780	5.4	6.7	3 061 404
6	Extrapolation of GMFC-MLD 6 to death for the PS-LI population* – BSC-arm				
	Log-normal	25 341 572	10.1	8.0	3 158 762
	Log-logistic	25 207 890	10.1	8.0	3 141 136
	Exponential	25 515 101	10.2	8.0	3 181 198
	Gompertz	26 034 089	10.5	8.0	3 243 488
	Gamma	25 826 728	10.4	8.0	3 218 747
	Generalized Gamma	25 252 612	10.2	8.0	3 184 382
7	Extrapolation of GMFC-MLD 6 to death for the EJ population* – BSC-arm				
	Log-normal	25 793 450	10.3	8.0	3 214 077
	Log-logistic	25 766 018	10.3	8.0	3 210 347
	Exponential	25 832 992	10.4	8.0	3 219 525
	Gompertz	25 908 134	10.4	8.0	3 228 565
	Gamma	25 873 974	10.4	8.0	3 224 406
	Generalized Gamma	25 828 578	10.4	8.0	3 218 660
8	Excluding non-direct costs (only calculated for the combined patient population average) *				
	Combined patient population	25 867 750	10.4	8.0	3 223 624
9	Excluding caregiver costs (only calculated for the combined patient population average) *				
	Combined patient population	26 992 084	10.4	8.0	3 363 738
10	Source of NHx-data (only calculated for the combined patient population average) *				
	Eigun 2019	25 910 623	10.0	7.9	3 275 337
	Kehrer 2011	25 986 483	9.9	7.8	3 335 819
11	Including neuro-disability related mortality in GMFC-MLD 2-5*				
	PS-LI	24 873 994	11.8	8.8	2 821 553
	PS-EJ	28 324 446	6.7	5.6	5 042 879

	ES-EJ		28 507 839	5.4	5.8	4 956 985
	Combined patient population		25 841 975	10.2	8.0	3 248 230
12	PS-LI-population re-classification on responders (only calculated for the PS-LI-population) *					
	Full responders	0%	29 729 113	11.6	3.8	7 887 227
	Stable at GMFC-MLD-1	10%				
	Stable at GMFC-MLD-2	10%				
	Stable at GMFC-MLD-3	10%				
	Stable at GMFC-MLD-4	10%				
	Stable at GMFC-MLD-5	10%				
	Partial responders	50%				
PS-LI-population re-classification on responders (only calculated for the PS-LI-population) *						
13	Full responders	0%	28 080 006	7.5	4.9	5 738 705
	Stable at GMFC-MLD-1	10%				
	Stable at GMFC-MLD-2	10%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	80%				
	PS-EJ-population re-classification on responders (only calculated for PS-EJ-population) *					
14	Full responders	0%	31 400 342	3.8	1.2	25 721 760
	Stable at GMFC-MLD-1	0%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	100%				
	ES-EJ-population re-classification on responders (only calculated for ES-EJ-population) *					
15	Full responders	0%	29 938 618	2.2	2.1	14 211 690
	Stable at GMFC-MLD-1	0%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	100%				
	Result for the combined patient population when using the company's updated reclassification*					
16	Full responders	NA	22 598 141	15.1	12.4	1 825 685
	Stable at GMFC-MLD-1					
	Stable at GMFC-MLD-2					
	Stable at GMFC-MLD-3					
	Stable at GMFC-MLD-4					
	Stable at GMFC-MLD-5					
	Partial responders					
Result for the PS-LI- population when using the company's updated reclassification*						
17	Full responders	40%	22 066 008	15.7	12.4	1 786 294
	Stable at GMFC-MLD-1	20%				
	Stable at GMFC-MLD-2	33.3%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	6.7%				
	Result for the PS-EJ- population when using the company's updated reclassification*					
18	Full responders	75%	20 185 991	14.9	17.7	1 140 369
	Stable at GMFC-MLD-1	0%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	25%				
	Result for the ES-EJ- population when using the company's updated reclassification*					
19	Full responders	0%	28 700 282	12.2	6.0	4 791 439
	Stable at GMFC-MLD-1	20%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	20%				
	Stable at GMFC-MLD-4	20%				

	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	40%				
20	Result for the combined patient population when using the company's updated reclassification***					
	Full responders	NA	22 608 067	5.2	5.7	3 947 572
	Stable at GMFC-MLD-1					
	Stable at GMFC-MLD-2					
	Stable at GMFC-MLD-3					
	Stable at GMFC-MLD-4					
	Stable at GMFC-MLD-5					
	Partial responders					
21	Result for the PS-LI- population when using the company's updated reclassification***					
	Full responders	40%	22 081 963	5.7	5.7	3 905 646
	Stable at GMFC-MLD-1	20%				
	Stable at GMFC-MLD-2	33.3%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	6.7%				
22	Result for the PS-EJ- population when using the company's updated reclassification***					
	Full responders	75%	20 177 255	4.2	7.6	2 657 437
	Stable at GMFC-MLD-1	0%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	25%				
23	Result for the ES-EJ- population when using the company's updated reclassification***					
	Full responders	0%	28 697 531	3.8	3.9	7 417 482
	Stable at GMFC-MLD-1	20%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	20%				
	Stable at GMFC-MLD-4	20%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	40%				
24	PS-LI-population re-classification on responders (only calculated for the PS-LI-population)*					
	Full responders	100%	15 882 723	18.8	20.8	843 087
	Stable at GMFC-MLD-1	0%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	0%				
25	PS-LI-population re-classification on responders (only calculated for the PS-LI-population)*					
	Full responders	0%	19 685 914	16.1	20.8	1 221 327
	Stable at GMFC-MLD-1	100%				
	Stable at GMFC-MLD-2	0%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	0%				
26	PS-LI-population re-classification on responders (only calculated for the PS-LI-population)*					
	Full responders	0%	22 639 407	13.8	20.8	1 638 518
	Stable at GMFC-MLD-1	0%				
	Stable at GMFC-MLD-2	100%				
	Stable at GMFC-MLD-3	0%				
	Stable at GMFC-MLD-4	0%				
	Stable at GMFC-MLD-5	0%				
	Partial responders	0%				
27	Difference in progression parameter (PS-LI-population) *					
	10 % longer time in each GMFC-MLD-level (from the company's calculation, for the partial responder)		24 893 055	12.1	8.9	2 778 619
	20 % longer time in each GMFC-MLD-level (from the company's calculation, for the partial responder)		24 877 735	12.3	9.0	2 757 903

70 % longer time in each GMFC-MLD-level (from the company's calculation, for the partial responder)	24 756 265	13.0	9.3	2 657 210
---	------------	------	-----	-----------

Beskrivelse av utvalgte sensitivitetsanalyser:

Sensitivitetsanalyse 12-26:

FINOSE har utført et stort antall sensitivitetsanalyser for å se på kostnad/nytte-forholdet når det legges til grunn ulike fordelinger av Libmeldy-behandlede pasienter i de ulike responsgruppene, det vil si i de ulike GMFC-MLD nivåene. Fordi fordelingen mellom GMFC-MLD nivåene er basert på enten/eller antagelser og gir vedvarende/livslang stabilisering i det gitte nivået i modellen, er spredningen i kostnad/nytte-forholdet stor mellom f.eks. sensitivitetsanalyse 14 og 24. FINOSE har lagt til grunn fordelingen vist i Appendix 4 i Vedlegg 1. Hvis man legger til grunn Orchards antatte fordeling, men med FINOSE sine endringer i nyttevekter og nyttetap for omsorgspersoner, er kostnad/nytte-forholdet som vist i analyse 16-19.

FINOSE mener det er for lite evidens til å kunne anta en livslang stabilisering i det GMFC-MLD nivået pasientene hadde ved siste datakutt i studien, slik Orchard har gjort. Fordeling av pasienter i ulike GMFC-MLD nivåer vil trolig endres med lengre oppfølgingsdata fra de pågående kliniske studiene. Basert på innsendt dokumentasjon ser vi både at noen pasienter får en nedgang i GMFC-MLD nivå over tid, trolig grunnet progresjon av sykdommen, og at andre får en økning, noe som kan bety at pasientene var for unge til å evalueres med dette verktøyet i utgangspunktet. Denne usikkerheten forsterkes ved at Orchard antar at GMFC-MLD nivå ved siste datakutt er det nivået pasienter vil bli værende i opptil 80 år. Verken Orchard eller FINOSE har kunnskap nok til å framskrive effekten til Libmeldy i en så lang tidshorison.

Sensitivitetsanalyse 27:

I denne analysen har FINOSE endret hvor lang tid pasienter med delvis respons blir værende på et gitt GMFC-MLD nivå i modellen, og analysen illustrer begrensningene i Orchards antagelser knyttet til GMFC-MLD nivå og klassifisering av respondenter. Selv med 70 % lengre varighet i hvert av nivåene for PS-LI populasjonen, endres kostnad/nytte-forholdet lite. Dette er fordi det er få PS-LI pasienter som klassifiseres som delvis respondenter i Orchards analyse, og det er antatt at disse vil stabiliseres på et høyt GMFC-MLD nivå (0-1).

Sensitivitetsanalyse 3-4:

Libmeldy gis som en engangsbehandling, og legemiddelkostnaden tilfaller ved behandlingstidspunktet, dvs. ved start i den helseøkonomiske modellen. Denne kostnaden blir derfor ikke diskontert. Dette til forskjell fra behandlinger som gis kontinuerlig over tid, og hvor kostnaden blir diskontert med en årlig diskonteringsrate. Framtidige helseeffekter diskonteres hvert år. Legemiddelverket benytter samme diskonteringsrate for både kostnader og helseeffekter. Ved en diskonteringsrente på 0 % vil helseeffektene stå i et direkte forhold til engangskostnaden for Libmeldy gjennom hele tidshorisonen til tross for at kostnadene tilfaller umiddelbart, og helseeffektene finner sted over tid. På den annen side er kostnaden for en engangsbehandling irreversibel siden behandlingen ikke kan avsluttes ved for eksempel manglende effekt.

Sensitivitetsanalyse 5:

Denne analysen viser forholdet mellom FINOSE sitt scenario 2 og tidshorisonen i modellen. I FINOSE scenario 2 er pasientene klassifisert på tilsvarende måte som i Orchard sitt scenario, men etter 15 år antas det at pasientene følger samme sykdomsforløp som de ubehandlede pasientene for den resterende tidshorisonen i modellen. Sensitivitetsanalysen er kun beregnet for den samlede pasientpopulasjonen. Man ser at sensitivitetsanalyse 5 gir omtrent samme resultater som FINOSE scenario 2. Dette er fordi MLD er en svært progressiv sykdom og døden inntreffer kort tid etter de Libmeldy-behandlede pasientene ikke lengre drar nytte av behandlingen.

Sensitivitetsanalysene viser at estimatene for kostnadseffektiviteten varierer svært mye når man legger til grunn ulike antagelser. Parameterne som har størst innvirkning på estimatene er klassifisering av andelen pasienter i de ulike responskategoriene og varigheten av effekt. Dette er av størst betydning for usikkerheten og blir inngående diskutert i FINOSE-rapporten. FINOSE konkluderer med at det generelt er svært høy grad av usikkerhet i

dokumentasjonen og modellen, og følgelig resultatene/estimatene som produseres på bakgrunn av denne. FINOSE har forsøkt å identifisere og belyse disse i de ulike analysene som er presentert ovenfor.

FINOSE har identifisert følgende momenter som har størst innvirkning på resultatet og hvor graden av usikkerhet er særlig høy: 1) antagelsen om at pasienter som ikke har utviklet symptomer eller progresjon av sykdom i studien, delvis uavhengig av oppfølgingstid, vil stabilisere seg på et gitt GMFC-MLD-nivå, som blir opprettholdt i den resterende tidshorizonten (livstid), 2) varigheten av en slik eventuell stabilisering av sykdomsforløpet, 3) relativ effekt av Libmeldy sammenlignet med en ubehandlet pasientpopulasjon i klinisk praksis, og 4) QALY-verdiene for helsetilstandene i modellen.

For ytterligere forklaringer om de ulike analysene vises det til FINOSE-rapporten (Vedlegg 1).

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Antall pasienter som blir født med MLD i Norge, og antas å falle innenfor godkjent indikasjon for Libmeldy i løpet av de første fem årene er presentert i Tabell A21. Dette gjelder for situasjonen der Libmeldy besluttes å tas i bruk. Dersom Libmeldy ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell A22.

I klinisk praksis vil det være utfordrende å identifisere og diagnostisere aktuelle pasienter tidnok til at de kan motta behandling med Libmeldy. Uten systematisk/tidlig screening vil en pre-symptomatisk diagnose, som da omfatter pasientgruppene PS-LI og PS-EJ, i dag kun være mulig for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen. Og selv om indikasjonen også omfatter tidlig symptomatiske pasienter (ES-EJ), er sykdomsbildet preget av rask progresjon. Dette kan innebære at pasienter på veien til en fastsatt diagnose allerede vil kunne ha progrediert forbi det smale behandlingstvinduet. Med dette som utgangspunkt er det svært krevende å estimere antall aktuelle pasienter i Norge. Antallet kan være i området 1 barn hvert fjerde til hvert åttende år. Anslaget er svært usikkert siden det ikke er kjent hvor ofte MLD opptrer hos familier hvor ett barn allerede har fått diagnose i Norge.

Tabell A21: Antall pasienter som antas å falle innenfor godkjent indikasjon årlig, og som kan være aktuelle for behandling med Libmeldy, dersom Libmeldy besluttes innført.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libmeldy (legemiddelet som vurderes)	0	1	0	1	0

Tabell A22: Pasienter aktuelle for behandling med Libmeldy, dersom Libmeldy IKKE besluttes innført.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libmeldy (legemiddelet som vurderes)	0	0	0	0	0

Estimat av legemiddelkostnad

Legemiddelkostnaden per pasient for en engangsbehandling med Libmeldy, som en tentativ pris oppgitt av Orchard er 30 074 576 NOK.

Tabell A23: Kumulative legemiddelkostnader dersom Libmeldy besluttes innført.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libmeldy, legemiddelutgift for kohorten per år	0	30 074 576	0	30 074 576	0
Akkumulerte kostnader 5 første år	0	30 074 576	30 074 576	60 149 152	60 149 152

Tabell A24: Kumulative legemiddelkostnader dersom Libmeldy IKKE besluttes innført.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libmeldy, legemiddelutgift for kohorten per år	0	0	0	0	0

Legemiddelkostnadene beregnet i Tabell A23 er basert på den antatte pasientpopulasjonen i Norge som teoretisk vil kunne dekkes av den godkjente indikasjonordlyden for Libmeldy over de fem forestående budsjettårene. Uten tidlig/systematisk screening er det derimot usikkert om det vil være noen aktuelle pasienter de fem neste budsjettårene.

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkningene med hensyn til direkte legemiddelkostnader ved innføring av metoden er presentert i Tabell A25.

Tabell A25: Budsjettkonsekvenser ved innføring av Libmeldy.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Libmeldy (legemiddelet som vurderes) blir tatt i bruk	0	30 074 576	0	30 074 576	0
Libmeldy (legemiddelet som vurderes) blir ikke tatt i bruk	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av innføring	0	30 074 576	0	30 074 576	0
Akkumulerte kostnader de fem første årene	0	30 074 576	30 074 576	60 149 152	60 149 152

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter Libmeldy vil ha en total budsjettkonsekvens på omtrent 60 millioner NOK de fem første årene hvis metoden tas i bruk.

Budsjettkonsekvensene avhenger sterkt av muligheten til å identifisere pasientene tidlig nok og/eller frekvensen av sekundært tilfeller innad i familier. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

5 VURDERING AV VEILEDENDE KRITERIER FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND

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

1. Særskilt liten pasientgruppe:
 - a) Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
 - b) Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel.
2. Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.
3. Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

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

MLD er en svært sjelden sykdom med en antatt prevalens i Europa på 1 av 100 000. Det antas at det fødes ett barn med MLD hvert 1-2 år i Norge. På bakgrunn av godkjent indikasjon vil derimot ikke alle pasienter med MLD kunne behandles med Libmeldy. Legemiddelverket vurderer at kriterie 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Beregningene er gjort i innsendt modell fra Orchard, med forutsetningene i FINOSE sine scenarioer. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på 62-69 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterie 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt.

Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av Libmeldy. FINOSE scenarioene og majoriteten av sensitivitetsanalysene viser en nyttegevinst på over 2 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterie 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt.

6 OPPSUMMERING, VURDERINGER OG DISKUSJON

Basert på FINOSE sin kritiske vurdering av innsendt dokumentasjon, er det gjort egne analyser for kostnad/nytteforholdet. FINOSE og Legemiddelverket vil påpeke at analysene er utført i modellen Orchard har utviklet for å belyse verdien av Libmeldy, og modellen innehar begrensninger som gjør det krevende å estimere troverdige resultater. Resultatene fra FINOSE sine analyser kan dermed være både under- og overestimert. FINOSE mener til tross for dette at analysene vi har gjennomført i større grad tar hensyn til dokumentasjonsgrunnlaget.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

MLD hos barn er en raskt progredierende sykdom som forårsaker tap av motoriske funksjoner og kognitive evner, og fører til svært forkortet levetid. Det finnes i dag ingen årsakskorrigerende behandling, og det er et stort behov for effektiv behandling. Libmeldy var den første genterapien med markedsføringstillatelse (MT) innenfor sykdomsgruppen av leukodystrofier, og fikk MT i desember 2020.

EMA har konkludert med at nytten av Libmeldy for pasienter med MLD som ennå ikke hadde utviklet symptomer (PS-LI og PS-EJ) var tydelig, og at de behandlede pasientene gjennom studietiden opprettholdt funksjoner på linje med friske barn. Nyttene var mindre markant og mer variabel for pasienter med MLD som allerede hadde begynt å utvikle symptomer på sykdommen.

Alle pasientene i studien (100%) opplevde minst en bivirkning av grad 3 eller høyere, og bivirkningene var som oftest på grunn av kondisjoneringsregimet. På bakgrunn av kort oppfølgingstid og det lave pasientantallet i de kliniske studiene har risikoen for sjeldne bivirkninger og langtidsbivirkninger ikke nødvendigvis blitt fanget opp. Dette blir også trukket fram av klinikere Legemiddelverket har konferert med, som forteller at en maksimal eksponeringstid med Libmeldy på 7,5 år vil kunne være for kort til å fange opp bivirkninger/uønskede hendelser.

Det ble ikke samlet inn nyttevekter (helserelatert livskvalitet) i de kliniske studiene eller tilgangsprogrammene. Data for helserelatert livskvalitet for MLD-pasienter er hentet fra en vignettstudie som Orchard har gjennomført. Vignettene ble presentert og vurdert av personer i den generelle britiske befolkningen. Resultatene fra vignettstudien førte til særdeles lave nytteverdier for samtlige helsetilstander i den helseøkonomiske modellen.

EMA påpeker at til tross for at nytten av Libmeldy var opprettholdt over flere år i studiene, er det ennå ikke tydelig hvorvidt nytten opprettholdes over en livstidshorison, og at det behov for ytterligere oppfølging. Størrelsen på behandlingseffekten av Libmeldy versus en ubehandlet populasjon lot seg ikke kvantifisere på grunn av studiedesign og forskjeller mellom populasjonene. Følgelig har ikke FINOSE beregnet en hovedanalyse. FINOSE presenterer tre ulike scenarioer hvor behandlingsrespons- og varighet av Libmeldy varieres, samt en rekke sensitivitetsanalyser av de viktigste parameterne i analysen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for Libmeldy er uten tvil den viktigste kostnadsparameteren i den helseøkonomiske modellen, med en tentativ pris på legemiddelet på omtrent 30 millioner NOK. Videre må kostnader for forbehandlingen og gjennomføringen av Libmeldy-behandlingen legges til. Dette utgjør i overkant av 1 million NOK i analysen for Libmeldy. Andre faktorer som kan ha betydning for kostnaden av Libmeldy vil være kostnader knyttet til tidsbruk, transport og opphold ved et godkjent behandlingssenter i Europa for pasient og pårørende. Dette er en svært usikker kostnad og vil være avhengig av faktorer som ligger utenfor denne metodevurdering.

Kostnaden for Libmeldy må sammenlignes med et stort behov for hjelpemidler, tilrettelegging og helse/omsorgspersonell både hjemme og i helsetjenesten for ubehandlede pasienter. Pasientene som blir behandlet med Libmeldy vil også ha behov for dette, men i hvilken grad er ennå uvisst. Legemiddelverket vil presisere at det er inkludert omfattende ressursbruk for ubehandlede pasienter i Orchard og FINOSE sine beregninger, men at det er krevende å estimere gode og troverdige estimater for dette på tvers av omsorgsnivåer. Det er usikkert i hvor stor grad denne kostnaden også vil tilfalle Libmeldy-armen over tid.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Pasienter med MLD blir født tilsynelatende friske, og avhengig av hvilken form av MLD pasienten har (PS-LI, PS-EJ og ES-EJ) starter symptomene mellom ½ og 7-årsalder. Opphopning av en toksisk mengde sulfatider, spesielt i cellene i sentralnervesystemet, medfører et progressivt tap av motoriske funksjoner og kognitive evner, etterfulgt av død.

Overlevelse for ubehandlede MLD-pasienter er basert på NHx-studien, og validert fra litteraturen. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling er det estimert et absolutt prognosetap på mellom 62-69 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Libmeldy er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med en svært alvorlig sykdom. For denne typen sykdom vil det kunne være vanskelig å gjennomføre en tradisjonell, randomisert kontrollert studie for å vurdere effekt og sikkerhet. Det samme påpekes av EMA i deres vurdering av nytte/risiko. For denne type sykdom aksepteres et lavere krav til dokumentasjon, både av EMA ved vurdering av markedsføringstillatelse, og av Legemiddelverket i metodevurderinger.

På bakgrunn av faktorer nevnt i FINOSE og i Legemiddelverkets rapport er den samlede usikkerheten i analysen høy. Følgende momenter oppsummeres som hovedutfordringer i dokumentasjonsgrunnlaget:

- *Åpne, en-armede studier med få pasienter og kort oppfølgingstid*

De ulike studiene som dokumentasjonen bygger på, to en-armede studier (fase I/II og fase II) og andre ulike studieprogram, inkluderte svært få pasienter, hvorav kun 25 inngikk i effekt-populasjonen. Uten noen form for kontrollgruppe er det vanskelig å kvantifisere i hvilken grad behandling med Libmeldy unngår eller utsetter manifestasjoner av MLD-symptomer sammenlignet med ingen behandling. Det er ikke kjent når MLD-manifestasjonene ville opptre dersom pasientene ikke hadde mottatt behandling med Libmeldy. Det er mulig at noen av pasientene som fikk behandling med Libmeldy heller ikke ubehandlet ville ha opplevd symptomer på MLD i løpet av studieperioden, men at dette tilskrives effekt av Libmeldy-behandlingen. Denne usikkerheten er noe også klinikere Legemiddelverket har snakket med trekker frem. Videre kan det på bakgrunn av åpent studiedesign ikke utelukkes at evaluering av utfallsmålet for GMFC-MLD (sekundært utfallsmål), som er brukt i den helseøkonomiske modellen, er påvirket av dette. Det er krevende å validere de objektive utfallsmålene (f.eks. ARSA-aktivitet), da det er usikkert hvilken betydning ARSA-aktivitet har over tid og hva som er naturlige svingninger. En kliniker forteller at målingene av nivået av ARSA i blod og cerebrospinalvæsken hos Libmeldy-behandlede pasienter fremstår lovende.

- *Modellering av MLD sykdomsutvikling og antagelse om vedvarende effekt av Libmeldy*

Det finnes ingen studiedata om relativ effekt av Libmeldy vs. BSC, og estimert mereffekt er basert på ujusterte sammenligninger. Data om naturlig sykdomsforløp uten behandling er hentet fra en delvis retrospektiv og prospektiv studie, hvor det er samlet inn kliniske data for 31 symptomatiske MLD-pasienter innenfor gruppen av LI og EJ. Den helseøkonomiske modellen er validert opp mot den naturlige sykdomsutviklingen av MLD, men det er krevende å validere om den metoden Orchard bruker for å modellere effekten av Libmeldy gir en rimelig fordeling av pasientene i de ulike helsetilstandene over tid. Orchard sin antagelse om at pasientenes GMFC-MLD-nivå ved siste datakutt, uavhengig av lengden på oppfølgingstiden, er den helsetilstanden de vil forbli i resten av tidshorizonten (livet ut), er lite troverdig og FINOSE anser dette som for optimistisk gitt de kliniske dataene. Dette gjelder blant annet antagelsen om at pasienter som Orchard klassifiserer som «delvis respondere» (partial responders) vil stanse sykdomsutviklingen i f.eks. GMFC-MLD nivå 1 eller 2. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller også at dataene som ligger til grunn for disse antagelsene er utilstrekkelige på nåværende tidspunkt for å trekke slike slutninger. Klinikere viser til studieresultater hvor det for tre tidlig symptomatiske EJ-pasienter, som ble behandlet med Libmeldy, ble observert tilsvarende nedgang i motor- og kognitive funksjoner som for de ubehandlede pasientene i NHx-studien. Videre antar Orchard at behandling med Libmeldy hos tidlig juvenile (EJ) pasienter vil forsinke nedgang i kognitiv progresjon. Igjen trekker klinikere frem at data for to (av fire) behandlede EJ pasienter viser det motsatte. Usikkerheten i effektdataene er generelt større hos de eldre symptomatiske pasientene (ES-EJ). FINOSE har forsøkt å hensynta usikkerheten knyttet til både responskategorier og effektvarighet i sine analyser/scenarioer. Det er blant annet brukt andre kriterier for fordeling av pasientene i responskategoriene. Disse

baserer seg på hvor lang oppfølgingstid pasienten har, sett opp mot det seneste tidspunktet pasienter i studien har opplevd nedgang i funksjonsnivå etter Libmeldy-behandling. FINOSE har utforsket betydningen av de ulike responskategoriene ved å benytte andre fordelinger. FINOSE presenterer også ulike analyser hvor effektvarigheten av Libmeldy er variert.

- *Manglende dokumentasjon om helserelatert livskvalitet*

Data for helserelatert livskvalitet for MLD-pasienter er hentet fra en vignettstudie som Orchard har gjennomført. Studien ble gjennomført i England og bruker case-vignetter utviklet spesifikt for å beskrive GMFC-MLD-nivåene og kognitive utviklingshemninger. Vignettene ble konstruert på bakgrunn av samtaler med leger og pårørende av pasienter med MLD. Vignettene ble presentert og vurdert av 201 personer i den generelle britiske befolkningen. Resultatene fra vignettstudien førte til særdeles lave nytteverdier for samtlige helsetilstander i den helseøkonomiske modellen. Blant annet ble helsetilstanden hvor barnet fremdeles både sitter selvstendig og krabber vurdert å ha en negativ nytteverdi. Dette betyr at det vurderes at denne tilstanden er verre enn å være død. Generelt reflekterer de målte nyttevektene utfordringene med slike vignettstudier, og dataene samlet inn mangler ekstern og intern validitet. Nyttteverdiene er vesentlig lavere enn verdier som tidligere er benyttet for sammenlignbare alvorlige genetiske lidelser.

FINOSE har korrigert de negative nyttevektene i sine analyser. Nytttevektene er fremdeles svært lave til tross for dette. FINOSE anerkjenner at MLD er en sykdom hvor det kan antas at livskvaliteten er særlig lav. Dette gjelder både for pasientpopulasjonen alene, men i tillegg er det svært trolig store negative psykososiale ringvirkninger for pårørende og omsorgspersoner. Kliniske eksperter forteller at sykdommen er preget av stor sykdomsbyrde med behov for flere omsorgspersoner etter hvert som sykdommen progredierer.

Legemiddelverkets vurdering av ordning for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

Metakromatisk leukodystrofi, og alle de tre vurderte undergruppene, er en svært sjelden sykdom med en antatt prevalens i Europa på mindre enn 1 av 100 000. Det antas at det fødes et barn med MLD hver 1-2 år i Norge. På bakgrunn av godkjent indikasjon vil derimot ikke alle pasienter med MLD kunne behandles med Libmeldy. Legemiddelverket vurderer at kriterie 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Overlevelse for ubehandlede MLD-pasienter er basert på NHx-studien, og validert fra litteraturen. Ut ifra tilgjengelige kilder om dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på mellom 62-69 QALY. Legemiddelverket vurderer at kriterie 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt.

Det er usikkerhet knyttet til effektstørrelsen av Libmeldy versus BSC. I utgangspunktet skal nytteverdien av legemidler som faller inn under denne særordningen være på minimum 2 QALYs over en livstidshorisont. FINOSE har ikke presentert en egen hovedanalyse. Derimot viser både scenarioene og majoriteten av sensitivitetsanalysene en nyttegevinst på over 2 QALY. Legemiddelverket vurderer at kriterie 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Det er per i dag ikke identifisert noen pasienter som er aktuelle for behandling med Libmeldy. Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Libmeldy vil ha en total budsjettkonsekvens på omtrent 60 millioner NOK de fem første årene hvis metoden tas i bruk. Budsjettkonsekvensene avhenger sterkt av muligheten til å identifisere pasientene tidlig nok og/eller frekvensen av sekundærtifeller innad i familier. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 19-04-2022

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ida Kommandantvold

REFERANSER

1. Bonkowsky JL, Keller S, Capal JK, Lotze T, Shellhaas RA, Urion DK, et al. Leukodystrophies in Children: Diagnosis, Care, and Treatment. *Pediatrics*. 2021;148(3).
2. Socialsyrelsen. Metakromatisk leukodystrofi. 2017.
3. (NORD) NOfRD. Metachromatic Leukodystrophy. 2021.
4. diagnoser F-kfs. Medisinsk beskrivelse av metakromatisk leukodystrofi. 2021.
5. Martin HR, Poe MD, Provenzale JM, Kurtzberg J, Mendizabal A, Escolar ML. Neurodevelopmental Outcomes of Umbilical Cord Blood Transplantation in Metachromatic Leukodystrophy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(4):616-24.
6. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10322):372-83.
7. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1 - ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med dagens beste støttebehandling. Med dette menes det spesiell oppmerksomhet knyttet til fysioterapi, spastisitet, ernæring, tale og smerte, samt hjelpemidler og andre ressurser i helsetjenesten.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er i denne saken den helseøkonomiske modellen utviklet av Orchard Therapeutics, samt tilgjengelig internasjonal litteratur. Da analysen er separert på hvilken form av MLD pasienten har, velger Legemiddelverket å presentere APT-beregningene for disse separat.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[†]. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)[‡]. **Feil! Fant ikke referanseskilden.** viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen, samt tilgjengelig internasjonal litteratur.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

[†] SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

[‡] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 13: Beregnet alvorlighetsgrad for pasienter med sen-infantil MLD

Alder	A	1,5
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	70,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,04
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	69,2

Tabell 14. Beregnet alvorlighetsgrad for pasienter med tidlig-juvenil form av MLD (presymptomatisk behandling i venstre kolonne og tidlig symptomatisk behandling i høyre kolonne).

Alder	A	4	7
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	67,4	64,6
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,4	1,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	65	62,7

Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Beregningene er gjort i innsendt modell fra Orchard, med forutsetningene i FINOSE sine scenarioer. FINOSE har ikke justert forventet overlevelse for ubehandlede MLD-pasienter i innsendt modell. Overlevelse for ubehandlede MLD-pasienter er basert på NHx-studien, og validert fra litteraturen. Legemiddelverket har ikke identifisert andre troverdige kilder. Uavhengig av hvilken kilde som benyttes er det tydelig at det absolutte prognosetapet for ubehandlede MLD-pasienter kan sies å være svært høyt. Ut ifra tilgjengelige kilder om dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på mellom 62-69 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under

Tabell A 1 Feil! Fant ikke referanseilden. viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[§] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene^{**} for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al^{††}. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige^{‡‡}, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)^{§§}.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (7), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70^{***} (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt^{†††} av rådata fra Stavem et al^{‡‡}. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa^{§§§}. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

[§] SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

^{**} Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

^{††} Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

^{‡‡} Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

^{§§} Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

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

^{†††} I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

^{‡‡‡} Stavem- personlig kommunikasjon

^{§§§} Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

VEDLEGG 1 FINOSE-RAPPORTEN

Vedlagt og publisert separat.

VEDLEGG 2 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

FINOSE joint assessment report of Libmeldy – Company response

Orchard Therapeutics thanks the FINOSE initiative for their evaluation of Libmeldy (atidarsagene autotemcel). The Company welcomes the acknowledgement in the clinical section of the evaluation report that treatment with Libmeldy is associated with improvement in survival for late infantile patients as well as improved motor and cognitive function for all treated MLD subtypes relative to untreated patients. **** However, Orchard Therapeutics has concerns with some of the conclusions in the health economic section of the evaluation report, which in our view contradicts the conclusions from the clinical section of the report and is out of step with evaluations from other HTA bodies. Specifically, Orchard Therapeutics believes that scenarios 1 and 2 presented by the assessors are based on clinical assumptions which are not supported by the clinical trial data nor reflect the disease mechanisms of MLD and hence are biologically implausible. Hence the consequences of these scenarios underestimates Libmeldy's cost-effectiveness.

Section 1: Concerns with Scenario 1: reclassification of treatment response

This section outlines the concerns that Orchard Therapeutics has with Scenario 1 presented by the FINOSE health economic (HE) assessors as an alternative estimate of Libmeldy's cost-effectiveness. In Scenario 1, patients treated with Libmeldy are reclassified according to decision rules created by the FINOSE HE assessors. Orchard Therapeutics maintains that there are several methodological issues with these decision rules as well as in their implementation, which makes the FINOSE classification an inaccurate representation of the evidence base provided by Orchard.

Issue 1: The decision rules proposed by the FINOSE team *may not* have been clinically validated by clinical experts.

The evaluation report does not provide evidence that clinical experts have validated the **decision rules** used by FINOSE HE assessors to classify patients into the three response groups (i) full responders, (ii) stable partial responders and (iii) unstable partial responders. The decision rules proposed by the assessors are such that a patient is classified as a full responder only if they have stable GMFC-MLD score for 30 months (for PS-LI) or 3 years (for PS-EJ) from predicted onset of symptoms; otherwise the patient is classified as an 'unstable partial responder' who will have continued disease progression, albeit at a slower rate than the natural history cohort. The rationale provided for this decision rule was based on the single LI patient who progressed after being stable for 30 months after the expected onset of the disease. While Orchard Therapeutics recognises the assessors right to explore alternative decision rules for their classification, it has three concerns with the approach, in addition to the lack of validation by clinical experts:

Firstly, Orchard Therapeutics disagrees with the view by the FINOSE assessor that the LI patient was stable for 30 months after the expected onset of symptoms as although this patient's GMFC -MLD score was stable, the clinical trial data presented by Orchard show that all other clinical parameters of this patients (including GMFM, MRI, DQp and NCV scores) worsened throughout the follow-up period, indicating that this patient was not stable and, hence the classification as an unstable partial responder by the company.

Secondly, Orchard Therapeutics does not agree with classification of treatment response based solely on GMFC-MLD score, which seems to be the approach used by the FINOSE assessors. Feedback obtained by Orchard from international and local clinical experts indicates that as MLD is a multi-systemic disease, any classification of treatment response has to be based on a holistic assessment of all relevant clinical outcomes (GMFC-MLD, GMFM, DQp and MRI score) and not just based on a single outcome measure (GMFC-MLD score).

Finally, Orchard Therapeutics does not agree with the approach of arbitrarily using data from patients who have progressed throughout the follow-up period post-treatment to generalise the prediction of the disease trajectory of patients who have stabilised over a longer follow-up period. The consequence of this is that patients who stabilised across all clinical outcomes (GMFC, GMFM, MRI and DQp) for over 5-years post treatment are reclassified by FINOSE as unstable partial responders (i.e. have continued disease progression with declining motor and cognitive function).

Issue 2: The application of the decision rules does not appear to be done in a systematic manner

The application of the decision rules does not appear to be done in a systematic manner in that having follow-up data less than 30 months/ 3 years after expected onset of symptoms seems to be sufficient for classifying patients as stable

**** Page 27 and 28 of the FINOSE joint assessment report.

partial responders, but not in classifying patients as full responders. As such the clinical benefits are valued greater for patients who have developed some minor impairments in their motor function (i.e., GMFC-MLD scores (1 or 2)) post treatment, compared to those patients who have not developed any impairments in their motor function (i.e., stabilised at GMFC-MLD 0) post treatment, despite being followed up over the same follow-up period.

Issue 3: Errors in the application of FINOSE decision rules

The third concern relates to the misapplication of FINOSE's own decision rules. For the PS EJ patients, the FINOSE assessors have re-classified response such that only 20% are full responders and 80% are unstable partial responders. However, the clinical evidence provided to FINOSE shows that 3/5 (60%) of the PS-EJ patients are full responders with at least 4 years of data from the predicted onset of symptoms – thereby fulfilling FINOSE's criteria of at least 3 years follow-up post predicted onset of symptoms. Therefore, even applying FINOSE's criteria for classification of response, the percentage of PS-EJ full responders is significantly greater than the 20%.

Issue 4: The progression modifier used for unstable partial responders was not updated following reclassification of the additional patients

According to the FINOSE assumptions, any patient with less than 3 years of follow-up has been classified as an unstable partial responder (regardless of whether they were in GMFC-MLD 0 and met normal values of all clinical endpoints throughout the follow-up period) and so will have continued disease progression albeit at a slower rate than natural history. In the modelling, the slower rate of progression is generated from 'the progression modifier parameter', which is calculated as the ratio of the difference in the time to transition from each GMFC-MLD health state to the next from the Libmeldy OTL-200 clinical trials and the OSR TIGET natural history data for only those LI and EJ patients that received treatment but continued to progress. Whilst Orchard Therapeutics accepts there can be differences in opinion in the classification of response, it is surprised that the FINOSE HE assessors did not recalculate the progression modifiers after reclassifying a significant proportion of patients from full responders to unstable partial responders. If FINOSE wished to reclassify patients who clearly have no disease progression to be unstable partial responders that progress, then re-computation of the progression modifier parameters should have been performed based on all the GMFC-MLD data for patients classified by FINOSE to be unstable partial responders rather than crudely applying existing progression modifier values. This has an impact of significantly underestimating Libmeldy's treatment benefit.

As a consequence of the four issues discussed above, the FINOSE reclassification of response results in a significant underestimation of Libmeldy's clinical benefits. To illustrate this, the FINOSE model predicts that only 26.2% of the PS-EJ cohort would retain their ability to walk independently (i.e. remain in GMFC-MLD 0 or 1) five years post treatment and 30% would be completely bedridden (i.e. be in GMFC-MLD 5 or 6); whereas the clinical trial results show that 5 years post-treatment, 75% of treated PS-EJ patients were in GMFC-MLD 0 or 1 and 0% were in GMFC-MLD 5 or 6, hence compromising the internal validity of the FINOSE model. Over time, this difference between the FINOSE modelled scenario and clinical trial data adds up to significant underestimation of treatment benefits. In contrast the Orchard model predicts 77% treated patients would be in GMFC-MLD 0 or 1 at 5 years post treatment and 9% in GMFC-MLD 5 or 6, which better aligns with the observed clinical trial data. The same effect is seen in the PS LI cohort (see Table 1 and 2). Consequently, the resulting ICER calculations from Scenario 1 are not appropriate for decision making.

Section 2: Concerns with Scenario 2: 15 years of durability of effect

In Scenario 2, the FINOSE assessors have assumed treatment response lasts for 15 years and then patients will have disease progression at the same rate as natural history patients. Orchard understands that without extensive long-term data (e.g. 30 years) there are always going to be uncertainties when extrapolating data beyond the study duration to a lifetime horizon in the economic modelling, but to definitively cap treatment benefit at 15 years without providing any clinical justification and consequently assume progression to be equivalent to natural history is not supported by the mechanism of action of Libmeldy, whereby the use of a lentiviral vector means that the inserted gene is a permanent part of the cells genome and will be transferred into progeny cells throughout the patients' lifetime - the inserted gene cannot be removed from the genome of the stem cell. Neither is the FINOSE assumption for durability of treatment response supported by the clinical experience of the use of HSCT based treatments in other lysosomal storage disorders where stable engraftment has been demonstrated for up to 30 years and beyond;¹ nor does it reflect the clinical experiences of ex-vivo HSCT gene therapy (Strimvelis) to date which has demonstrated over 20 years durability of effect.²

Table 1: Percentage of PS EJ patients in each GMFC-MLD health state from the clinical trial, the Orchard model and the FINOSE Scenario 1 assumption

	GMFC-MLD 0			GMFC-MLD 1			GMFC-MLD 2			GMFC-MLD 3			GMFC-MLD 4			GMFC-MLD 5			GMFC-MLD 6		
	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1
At 1 year post-treatment	100.0% (5)	82.0%	42.3%	0.00% (0)	12.7%	40.6%	0.00% (0)	4.17%	13.4%	0.00% (0)	0.99%	3.17%	0.00% (0)	0.16%	0.50%	0.00% (0)	0.02%	0.06%	0.00% (0)	0.00%	0.00%
At 2 years post-treatment	100.0% (4)	76.9%	26.2%	0.00% (0)	10.1%	32.4%	0.00% (0)	7.18%	23.0%	0.00% (0)	3.81%	12.2%	0.00% (0)	1.43%	4.57%	0.00% (0)	0.49%	1.57%	0.00% (0)	0.02%	0.07%
At 3 years post-treatment	100.0% (3)	75.5%	21.7%	(25.0% (1)	6.24%	20.0%	(0.00% (0)	6.84%	21.9%	0.00% (0)	5.68%	18.2%	0.00% (0)	3.37%	10.8%	0.00% (0)	2.15%	6.89%	0.00% (0)	0.16%	0.52%
At 4 years post-treatment	75.00% (3)	75.1%	20.5%	0.00% (0)	3.51%	11.2%	25.00% (1)	5.19%	16.6%	0.00% (0)	5.87%	18.8%	0.00% (0)	4.77%	15.3%	0.00% (0)	4.91%	15.7%	0.00% (0)	0.57%	1.83%
At 5 years post-treatment	(75.00% (3)	75.0%	20.1%	(0.00% (0)	1.90%	6.1%	(0.00% (0)	3.49%	11.2%	25.00% (1)	4.99%	16.0%	0.00% (0)	5.15%	16.5%	0.00% (0)	8.02%	25.7%	0.00% (0)	1.33%	4.25%

Table 2: Percentage of PS LI patients in each GMFC-MLD health state from the clinical trial, the Orchard model and the FINOSE Scenario 1 assumption

	GMFC-MLD 0			GMFC-MLD 1			GMFC-MLD 2			GMFC-MLD 3			GMFC-MLD 4			GMFC-MLD 5			GMFC-MLD 6		
	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1	Trial Result (n)	Model Result	FINOSE scenario 1
At 1 year post-treatment	46.67% (7)	41.6%	22.1%	13.33% (2)	28.8%	38.4%	33.33% (5)	27.7%	26.5%	6.67% (1)	1.4%	9.8%	0.00% (0)	0.4%	2.7%	0.00% (0)	0.1%	0.5%	0.00% (0)	0.0%	0.0%
At 2 years post-treatment	54.55% (6)	40.0%	20.1%	27.27% (3)	21.2%	28.3%	18.18% (2)	34.0%	18.6%	0.00% (0)	2.1%	14.8%	0.00% (0)	1.5%	10.5%	0.00% (0)	1.0%	6.7%	0.00% (0)	0.14%	1.0%
At 3 years post-treatment	50.00% (4)	40.0%	20.0%	12.50% (1)	20.1%	26.9%	25.00% (2)	33.8%	11.1%	12.50% (1)	1.4%	9.7%	0.00% (0)	1.7%	11.6%	0.00% (0)	2.2%	15.7%	0.00% (0)	0.7%	4.9%
At 4 years post-treatment	50.00% (4)	40.0%	20.0%	12.50% (1)	20.0%	26.7%	25.00% (2)	33.5%	8.1%	0.00% (0)	0.7%	4.7%	12.50% (1)	1.2%	8.3%	0.00% (0)	2.9%	20.5%	0.00% (0)	1.6%	11.1%
At 5 years post-treatment	50.00% (4)	40.0%	20.0%	12.50% (1)	20.0%	26.7%	25.00% (1)	33.4%	7.1%	0.00% (0)	0.3%	2.0%	12.50% (1)	0.7%	4.7%	0.00% (0)	2.9%	20.2%	0.00% (0)	2.5%	17.7%

References

¹ Lum S, Miller W, Jones S, Poulton K, Lee H, Wynn R. Changes in the incidence, patterns and outcomes of graft failure following HSCT for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(6):846-853.

² Periodic benefit risk evaluation report (PBRER) for Strimvelis submitted to EMA on 26 January 2021.