

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Vosoritid (Voxzogo)

ID2021_045

Behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket.

02.11.2023

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).

Enkel oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av enkeltlegemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling til norske pasienter.

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

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

Hva er akondroplasi? Du kan lese om akondroplasi [her](#).

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at Voxzogo har en nytte som overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og merkostnad av Voxzogo, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyten måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. Merkostnad inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelfirmaet BioMarin.

Hva er Voxzogo?

Voxzogo er et legemiddel til behandling av barn med akondroplasi. Det virker ved å stimulere benveksten. Voxzogo gis med sprøyte under huden hver dag. Behandlingen gis fra alder 2 år og så lenge barnet fortsatt vokser.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Akondroplasi er den vanligste årsaken til kortvoksthet, og skyldes en genfeil (mutasjon) i *FGFR3*-genet. Tilstanden gir hemmet og disproporsjonal vekst med korte armer og ben sammenlignet med resten av kroppen. Gjennomsnittlig voksen høyde er omtrent 132 cm hos menn og 124 cm hos kvinner. De fleste med akondroplasi lever vanlige liv, men kortvokstheten og det å være synlig annerledes gir utfordringer i dagliglivet. Akondroplasi gir også forsinket motorisk utvikling og økt risiko for medisinske komplikasjoner. Vanlige komplikasjoner er sammenklemming av ryggmargen i nakken eller ryggen, smerter, søvnapnè, overvekt, mellomørebetennelse og nedsatt hørsel. De fleste har normal forventet levealder. Norsk Interesseforening for Kortvokste (NiK) har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med akondroplasi (se vedlegg 1).

Hvem kan få behandling med Voxzogo hvis legemidlet innføres i Norge?

Denne metodevurderingen gjelder barn med akondroplasi som er over 2 år og som fortsatt vokser. Dette utgjør rundt 30 pasienter i året i Norge.

Hvordan er nytten av Voxzogo undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Voxzogo ved akondroplasi er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble 121 barn i alderen 5 – 17 år tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Voxzogo eller med placebo (juksemedisin). Etter 1 år så man på hvor mye pasientene i hver gruppe hadde vokst. Resultatene viser at barna som fikk behandling med Voxzogo vokste 1,57 cm mer i løpet av

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

året med behandling enn pasientene som fikk placebo. Barna har fått behandling med Voxzogo i opptil 4 år i denne studien, og det ser ut til at Voxzogo fortsetter å forbedre veksten.

Legemiddelfirmaet BioMarin har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Voxzogo påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med akondroplasi. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Voxzogo er det første legemidlet mot akondroplasi. I dag får barn og voksne med akondroplasi støttebehandling for å forebygge komplikasjoner og bidra til selvstendighet og god livskvalitet. Dette er derfor sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Voxzogo for norske pasienter.

Den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet BioMarin 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.

Hovedstudien viser at Voxzogo øker høydeveksten hos barn med akondroplasi i det tidsrommet som er studert. Legemiddelverket mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Voxzogo vil ha over tid. Dette er fordi dokumentasjonen og studiene har noen svakheter:

- Foreløpig er det ingen barn som har fått behandling med Voxzogo fra alder 2 år og til veksten har stoppet. Vi vet derfor ikke hva som blir voksen høyde etter en full Voxzogo-behandling.
- Vi vet ikke om Voxzogo kan redusere komplikasjoner ved akondroplasi.
- Vi vet ikke om Voxzogo kan forbedre livskvaliteten til barn og voksne med akondroplasi

FINOSE har fått hjelp fra medisinske fageksperter i Norge og Sverige til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter på lang sikt.

Hva koster behandling med Voxzogo?

Det koster om lag 3 millioner kroner, inkludert merverdiavgift, for ett års legemiddelbehandling med Voxzogo. Behandlingen gis fra alder 2 år og så lenge barnet fortsatt vokser.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Voxzogo og effekt og kostnad av dagens støttebehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår» ved behandling med Voxzogo sammenlignet med dagens støttebehandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen viser at behandling med Voxzogo gir økt høydevekst hos barn med akondroplasi. Det finnes imidlertid ikke dokumentasjon på hva som vil bli endelig voksen høyde, hvor mye livskvaliteten kan forbedres ved økt høyde og om behandlingen kan gi færre komplikasjoner. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Et barn som får behandling med Voxzogo kan regne med å få 2,4 ekstra «gode leveår». Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Voxzogo, vil være rundt 7,6 millioner kroner, eller cirka 18 millioner kroner for 2,4 «gode leveår».

Hvem avgjør om Voxzogo skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på 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 for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Voxzogo (vosoritid). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at vosoritid har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk analyse er utredet i FINOSE-samarbeidet, se egen rapport ([ID2021_045](#)). Vurderingen har tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BioMarin.

Denne rapporten oppsummerer FINOSE-vurderingen, og inneholder i tillegg følgende momenter som er relevante for norske forhold:

- Resultater fra den helseøkonomiske analysen med norsk pris for vosoritid og med diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Beregning av alvorlighetsgrad
- Pasientgrunnlag i Norge
- Budsjettkonsekvenser
- Innspill fra norsk medisinsk fagekspert
- Innspill fra norske brukere
- Vurdering av de veiledende kriteriene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand
- Vurdering av prioriteringskriteriene: nytte, ressursbruk og alvorlighet

Formalia	
Bestilling	ID2021_045: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Firma anmodes om å levere inn dokumentasjon til det nordiske HTA-samarbeidet FINOSE.
Legemiddelfirma	BioMarin
Preparat	Voxzogo
Virkestoff	vosoritid
ATC-kode	M05BX07

Aktuell indikasjon	Behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing.
Virkningsmekanisme	Hos pasienter med akondroplasi er genet <i>FGFR3</i> , som regulerer benvekst, permanent «skrudd på». Dette hindrer normal benvekst, og gjør at bena i kroppen blir kortere enn normalt. Virkestoffet vosoritid er et modifisert C-type natriuretisk peptid (CNP). Vosoritid virker ved å binde seg til natriuretisk peptidreseptor-B (NPR-B), og hemmer dermed aktiviteten til <i>FGFR3</i> . Dette gjør at benvekst stimuleres.
Dosering	Vosoritid gis som en subkutan injeksjon én gang daglig. Den vanlige dosen er 15 µg/kg kroppsvekt. Det er viktig å starte behandling så tidlig som mulig. Behandlingen skal stoppes når det bekreftes at det ikke finnes ytterligere vekstpotensial, indikert av en veksthastighet på < 1,5 cm/år og lukking av epifysen. Omsorgspersoner kan gi vosoritid injeksjoner etter å ha fått opplæring av helsepersonell.
Helseøkonomisk analyse vurdert av FINOSE	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Prisforhandlinger mellom Sykehusinnkjøp HF og BioMarin kan føre til rabatterte legemiddelpriser på vosoritid. Resultater med konfidensielle priser vil i så fall bli presentert i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Akondroplasi

Akondroplasi	
Om sykdommen	<p>Akondroplasi er en form for veksthemming som gir disproporsjonal kortvoksthet. Tilstanden skyldes en mutasjon i genet <i>FGFR3</i> (Fibroblast Growth Factor Reseptor 3). Mutasjonen fører til hemming av benveksten. Voksen høyde er i gjennomsnitt om lag 132 cm hos menn og 124 cm hos kvinner. Akondroplasi medfører forsinket motorisk utvikling og økt risiko for medisinske komplikasjoner.</p> <p><i>Norsk interesseforening for kortvokste (NiK) har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med akondroplasi, se Vedlegg 1</i></p>
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 2-3 barn blir født med akondroplasi hvert år i Norge, og det er antatt at det finnes mellom 120-130 personer med diagnosen. Vosoritid er til behandling av akondroplasi hos barn fra 2 år med ben som fortsatt vokser, og dette gjelder om lag 30 norske barn hvert år.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens tilbud er støttebehandling (Best Supportive Care, BSC). Regelmessig medisinsk og tverrfaglig oppfølging er nødvendig gjennom hele livsløpet for å forebygge komplikasjoner og bidra til selvstendighet og god livskvalitet. Kirurgisk beinforlengelse blir utført hos om lag 1/3 av pasientene i Norge.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen FINOSE har lagt til grunn	
Populasjon	Barn med akondroplasi som er 2 år og eldre og der epifysen ikke er lukket.
Intervensjon	Vosoritid
Komparator	BSC
Utfall	QALYs, leveår
Hovedkilde til effektdata	Studie 111-301: randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (100 år)

FINOSE har vurdert innsendt analyse fra BioMarin og forutsetninger for denne. Forutsetningene FINOSE har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til BioMarin, bortsett fra følgende:

- Helserelatert livskvalitet knyttet til høyde er endret
- Komplikasjoner er ekskludert
- Alder ved behandlingsstart er endret
- Alder ved behandlingsstopp er endret
- Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet er ekskludert
- Produksjonsvirkninger er ekskludert

Hovedanalysen til FINOSE er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate i henhold til svenske retningslinjer. Legemiddelverkets hovedanalyse legger til grunn de samme forutsetningene som FINOSE, men resultatene er basert på:

- Norsk pris for vosoritid
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Forlengelseskirurgi i tråd med norske data

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for vosoritid.

	Vosoritid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	19 004 441	1 006 254	17 998 188
Totale QALYs	22,4	20,1	2,4
Totale leveår	28	28	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			7 559 170
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NA

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Legemiddelverkets vurdering av nytte:

Det kliniske studieprogrammet viser at vosoritid øker veksten hos barn med akondroplasi. Modellering av vekst i den helseøkonomiske analysen er basert på effektresultater fra studie 111-301. Dette er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som inkluderte 121 barn med akondroplasi i alderen 5 til <18 år. Resultatene viste en gjennomsnittlig forskjell i veksthastighet mellom vosoritid- og placebo-armen på 1,57 cm/år til fordel for vosoritid etter 52 uker med behandling (95 % KI 1,22–1,93; tosidig $p < 0.0001$). Dette resultatet er brukt til å modellere en vedvarende effekt av vosoritid på høydevekst gjennom hele behandlingstiden. Resultater fra pågående langtidsstudier (4-årsdata fra studie 111-302 og 7,5-årsdata fra studie 111-205) tyder på at vosoritid fortsetter å forbedre høydeveksten, men vi vet ikke hvor mye vosoritid kan øke veksten sammenlignet med ingen behandling over tid siden langtidsstudiene mangler kontrollgrupper.

Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling med vosoritid kan redusere komplikasjoner, og komplikasjoner er derfor utelatt fra FINOSE hovedanalyse.

Det finnes heller ikke dokumentasjon fra kliniske studier som viser at vosoritid påvirker helserelatert livskvalitet. I den helseøkonomiske analysen beregner BioMarin at økt høyde gir økt livskvalitet basert på en kilde fra litteraturen (1). FINOSE bruker samme kilde i egen hovedanalyse, men har justert beregningen slik at modellert livskvalitet samsvarer bedre med livskvaliteten som er målt for personer med akondroplasi i en observasjonsstudie (2).

Vosoritid blir generelt godt tolerert. De vanligste bivirkningene av vosoritid er reaksjoner ved injeksjonsstedet (85 %), oppkast (27 %) og lavt blodtrykk (13 %). Bivirkninger er ikke inkludert i analysen.

I Legemiddelverkets hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med vosoritid i gjennomsnitt får 2,4 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som får dagens behandling med BSC. Vosoritid gjør at pasienter får økt høydevekst sammenlignet med BSC, og dette gir bedre helserelatert livskvalitet. Modellert voksen høyde er i gjennomsnitt 143 cm med vosoritid og 130 cm med BSC.

Legemiddelverkets vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for ett års behandling med vosoritid er om lag 2,5 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for en behandling med vosoritid er ca. 19 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 18 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for BSC.

Legemiddelverket har estimert at merkostnad for vosoritid sammenliknet med BSC, basert på maksimal AUP uten mva. for vosoritid, er 7,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverkets vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at akondroplasi for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

Legemiddelverkets vurdering av budsjettvirkninger:

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 94 millioner NOK i det femte budsjettåret for behandling av 30 barn med vosoritid, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen. Andre legemidler mot akondroplasi er under klinisk utprøving, og den medisinske fageksperten forteller at norske barn blir rekruttert til pågående kliniske studier, anslagsvis 10 – 15 barn. Dette vil redusere antallet barn som er aktuelle for behandling med vosoritid, og dermed budsjettvirkningene.

Legemiddelverkets vurdering av usikkerhet:

Usikkerheten i den helseøkonomiske analysen vurderes å være svært høy, særlig fordi det mangler dokumentasjon på en sammenheng mellom høyde og helsereelatert livskvalitet. Det finnes ikke dokumentasjon fra kliniske studier som viser at vosoritid påvirker helsereelatert livskvalitet. De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til FINOSE er imidlertid enige om at en økning i høyde generelt vil forbedre helsereelatert livskvalitet hos en person med akondroplasi, også uten at komplikasjoner påvirkes. En slik sammenheng er inkludert i den helseøkonomiske analysen basert på kilder fra litteraturen, men estimatene for helsenytte er svært usikre, og har stor betydning for IKER.

Det er en styrke at studien som ligger til grunn for effektdata i den helseøkonomiske analysen (studie 111-301) er en randomisert, kontrollert studie som sammenligner vosoritid direkte mot relevant komparator (placebo). Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom vosoritid og BSC i den perioden studien varte (52 uker). Relativ effekt over tid er imidlertid usikker. Pågående langtidsstudier mangler kontrollgrupper. Videre er det foreløpig ingen barn som har stått på behandling med vosoritid fra alder 2 år og til epifysen er lukket. Vi mangler derfor data på hvilken voksen høyde som kan oppnås etter en full behandling med vosoritid. I modellen er det antatt vedvarende effekt av vosoritid på høydevekst gjennom hele behandlingstiden, basert på de langtidsdata som finnes (inntil 7,5 år) og hva de medisinske fagekspertene forventer gitt virkningsmekanismen til vosoritid. Hvis det viser seg at effekten av vosoritid avtar i løpet av behandlingstiden, vil IKER øke vesentlig.

IKER påvirkes av behandlingstid på vosoritid, det vil si barnets alder ved behandlingsstart og behandlingsstopp. Lengre behandlingstid på vosoritid gir bedre effekt på høydevekst og høyere behandlingstkostnad. I FINOSE hovedanalyse er startalder for behandling med vosoritid satt til 2-12 år for å samsvare med forventet aldersspenn i nåværende pasientpopulasjon, og med tilgjengelige studiedata. Akondroplasi diagnostiseres før eller kort tid etter fødsel, og barn som diagnostiseres fra nå av og fremover antas å starte behandling med vosoritid fra alder 2 år, i tråd med preparatomtalen. En

scenarioanalyse med startalder 2 år antas derfor å være representativ for en fremtidig pasientpopulasjon. IKER er betydelig lavere ved startalder 2 år. Ifølge preparatomtalen skal behandling med vosoritid stoppes når det bekreftes at det ikke finnes ytterligere vekstpotensial, indikert av en veksthastighet på $< 1,5$ cm/år og lukking av epifysen. De medisinske fagekspertene sier det er vanskelig å estimere ved hvilken alder dette vil skje. I FINOSE hovedanalyse er behandlingsstopp satt til alder 16 år. IKER reduseres hvis behandlingsstopp er ved alder 15 år, og øker hvis behandlingsstopp er ved alder 17 år.

Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på at behandling med vosoritid kan redusere komplikasjoner. Det er nødvendig med langtidsdata for å kunne vurdere om vosoritid påvirker komplikasjoner. I teorien er det mulig at behandlingen kan ha en effekt på komplikasjoner siden vosoritid virker på benvekst. IKER vil reduseres hvis vosoritid reduserer komplikasjoner.

Den medisinske fageksperten som har bistått Legemiddelverket i denne metodevurderingen, vurderer at det vil være relevant å fastsette start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av vosoritid. Kriterier kan for eksempel knyttes til måling av veksthastighet og til alder ved behandlingsstart. Slike kriterier må i så fall diskuteres i fagmiljøet.

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. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. Legemiddelverket vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe og kriterium 3 om stor forventet nytte er oppfylt, men at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis ikke er oppfylt.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
ENKEL OPPSUMMERING.....	3
SAMMENDRAG	6
Metode.....	6
Akondroplasi.....	7
Helseøkonomisk analyse	8
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
INNHOLDSFORTEGNELSE	12
LOGG.....	13
ORDLISTE	14
1 HELSEØKONOMISK ANALYSE.....	15
1.1 Legemiddelverkets hovedanalyse	15
1.2 Scenarioanalyser	18
2 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	21
3 START- OG STOPPKRITERIER.....	21
4 VURDERING AV VEILEDENDE KRITERIER FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND	22
5 BUDSJETTBEREGNINGER	23
REFERANSER	27
APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	28
VEDLEGG 1: BRUKERINNSPILL	31
VEDLEGG 2: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	35

Logg

Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	26-08-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-03-2021
Dokumentasjon mottatt første gang hos Legemiddelverket	03-05-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	03-05-2023
Medisinsk(e) fagekspert(er) kontaktet for første gang	26-05-2023
Sykehusinnkjøp kontaktet for første gang av Legemiddelverket	03-05-2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma:	19 dager (norsk del)
Rapport ferdigstilt:	FINOSE rapport: 14-09-2023 Norsk del: 02-11-2023
Saksbehandlingstid:	164 dager. Dette inkluderer 0 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Saksutredere:	Ania Urbaniak Kirsti Hjelme Relativ effekt og helseøkonomisk analyse er utredet i det nordiske samarbeidet FINOSE, se egen rapport.
Medisinsk fagekspert i Norge ² :	Henrik Underthun Irgens
<p>Medisinske fagekspert(er) 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. Medisinske fagekspert(er) har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

² I FINOSE-utredningen bidro i tillegg Hans Fors (överläkare, Barnendoktrinsektionen, Drottning Silvias Barnsjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset).

Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
PRAGV	Percentage recovery of expected annualized growth velocity (cm/year)
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 Helseøkonomisk analyse

1.1 Legemiddelverkets hovedanalyse

FINOSE har vurdert innsendt analyse fra BioMarin og forutsetninger for denne. I tabellen under presenteres de ulike endringene FINOSE har gjort i BioMarin sin grunnanalyse, med henvisning til hvilket kapittel i FINOSE-rapporten hvor endringene er begrunnet.

Tabell 1. Endrede forutsetninger i FINOSEs hovedanalyse sammenlignet med BioMarins grunnanalyse.

Forutsetning	BioMarin grunnanalyse	FINOSE hovedanalyse	Begrunnelse*
Livskvalitetsvekter	Nyttevekter modellert som funksjon av standardavvik for høyde, basert på Christensen et al (1): – Polynomial regresjonsmodell	Nyttevekter modellert som funksjon av standardavvik for høyde, basert på Christensen et al (1): – Lineær regresjonsmodell	FINOSE vurderer at BioMarins fremgangsmåte for å estimere og ekstrapolere livskvalitetsvekter gir urimelig lave verdier. FINOSE har justert beregningen slik at modellert livskvalitet samsvarer bedre med livskvaliteten som er målt for personer med akondroplasi i en observasjonsstudie (2). <i>Kapittel 4.2.2 i FINOSE-rapport</i>
Komplikasjoner	Inkludert	Ekskludert	Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på at behandling med vosoritid kan redusere komplikasjoner. <i>Kapittel 4.2.1 i FINOSE-rapport</i>
Behandlingsstart	2 år	2-12 år	Startalder endret for å samsvare med forventet aldersspenn i nåværende pasientpopulasjon, og med tilgjengelige studiedata. <i>Kapittel 4.2.1 i FINOSE-rapport</i>
Behandlingsstopp	15 år	16 år	Stoppalder endret basert på vekstkurver for barn med akondroplasi (3) og innspill fra medisinske fageksperter. <i>Kapittel 4.2.1 i FINOSE-rapport</i>
Pårørendes helserelaterte livskvalitet	Inkludert	Ekskludert	Det mangler dokumentasjon for en sammenheng mellom barnets høydevekst og omsorgspersonens livskvalitet. <i>Kapittel 4.2.2 i FINOSE-rapport</i>

Produksjonsvirkninger	Inkludert	Ekkludert	Produksjonsvirkninger skal ikke inkluderes ifølge Prioriteringsmeldingen (4). <i>Kapittel 4.3.3 i FINOSE-rapport</i>
-----------------------	-----------	-----------	---

*Utfyllende beskrivelse av FINOSE hovedanalyse finnes i FINOSE-rapporten.

Hovedanalysen til FINOSE er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate i henhold til svenske retningslinjer. Legemiddelverkets hovedanalyse legger til grunn de samme forutsetningene som FINOSE, men resultatene er basert på:

- Norsk pris for vosoritid (legemiddelkostnaden utgjør 98,5 % av totale kostnader i vosoritid-armen)
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Forlengelseskirurgi i tråd med norske data

Legemiddelkostnad for vosoritid

Legemiddelprisen for vosoritid i Legemiddelverkets hovedanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), se Tabell 2.

Tabell 2 Legemiddelkostnad for vosoritid i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva

Drug	Drug form	Drug unit	Vial size	Pack size	Cost per pack (NOK)	Weight based dosing (kg)	
						From	To
Voxzogo	Vial	µg	400	10	69 747,12*	0,00	26,67
			560			26,67	37,33
			1 200			37,33	80,00

*Pris for vosoritid i Norge er høyere enn i Sverige: 55 231 SEK per pakning

Øvrig ressursbruk og kostnader i den helseøkonomiske analysen er de samme som i FINOSE hovedanalyse, og er basert på svenske data og kostnader. Dette er en forenkling som ble gjort siden endring av disse kostnadene til norske forhold ville ha minimal påvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen, og dermed kunne et slikt arbeid ikke forsvares opp mot tidsbruk i utredningen.

Diskonteringsrate

I Legemiddelverkets hovedanalyse er diskonteringsrate 4 % for både helsegevinster og kostnader i år 0-39, 3 % i år 40-74 og 2 % fra og med år 75 (endret fra 3 % gjennom hele modellens tidshorisont i FINOSE hovedanalyse, som er basert på svenske retningslinjer). Diskonteringsratene som ligger til grunn for nåverdiregningene er ulike i Sverige og Norge. I Norge skal 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.

Forlengelseskirurgi

Bruk av forlengelseskirurgi varierer mellom de nordiske landene. I Norge er det estimert at 30 – 35 % av barn med akondroplasi gjennomgår forlengelseskirurgi. I Legemiddelverkets hovedanalyse er andelen satt til 35 % (endret fra 25 % i FINOSE hovedanalyse, som er basert på estimert andel i Sverige).

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for vosoritid.

Tabell 3 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Vosoritid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	19 004 441	1 006 254	17 998 188
Totale QALYs	22,4	20,1	2,4
Totale leveår	28	28	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			7 559 170
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NA

BioMarins grunnanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. BioMarin leverte 06-10-2023 en helseøkonomisk analyse med norske kostnader og diskonteringsrate. I analysen har BioMarin brukt en tentativ pakningspris for vosoritid på 57 930,32 NOK (uten mva.), og ikke maksimal AUP på 69 747,12 NOK (uten mva.). Ifølge BioMarin er øvrige input-data og forutsetninger i den norske modellen de samme som i modellen BioMarin leverte til FINOSE, og som er utredet i FINOSE-samarbeidet. Legemiddelverket har ikke validert innsendt modell av 06-10-2023 siden det ville forsinke utredningen. Resultatene fra BioMarins grunnanalyse levert 06-10-2023 er vist i Tabell 4.

Tabell 4 Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på tentativ pris for vosoritid oppgitt av BioMarin (AUP uten mva. = 57 930,32 NOK). Per pasient. Diskonterte tall.

	Vosoritid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	21 444 268	1 236 770	20 207 498
Totale QALYs	17,1	7,3	9,8
Totale leveår	27,7	27,5	0,2
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 069 247
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			95 559 772

1.2 Scenarioanalyser

I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative og mulige varianter for aktuelle parametere/funksjonsformer.

Tabell 5 Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse, basert på maksimal AUP uten mva. for vosoritid

	Parameter/ forutsetning	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)
1	Behandlingsstart	2-12 år	2 år	5 982 324 (-1 576 846)
2	Behandlingsstopp	16 år	15 år (BioMarin grunnanalyse)	7 033 369 (-525 801)
3			17 år	8 254 299 (+695 129)
4	Komplikasjoner	Ekskludert	Inkludert	6 888 648 (-670 522)
5	Livskvalitetsvekter	FINOSE lineær modell	BioMarin lineær modell	4 266 932 (-3 292 238)
6		FINOSE lineær modell, komplikasjoner ekskludert	BioMarin lineær modell, komplikasjoner inkludert	4 134 385 (-3 424 785)
7	Livskvalitetsgevinst over en gitt høyde	Ekstra nytteøkning på 0,1 QALY ved høyde >150 cm	Ekstra nytteøkning på 0,1 QALY ved høyde >140 cm	6 005 238 (-1 553 932)
8			Ekskludert	9 519 672 (+1 960 502)
9	Pårørendes helserelaterte livskvalitet	Ekskludert	Inkludert**	6 488 434 (-1 070 736)
10	Behandlingseffekt av vosoritid, PRAGV*	77,28 %	70 %	8 505 643 (+946 473)
11			60 %	10 226 524 (+2 667 354)
12	Forlengelseskirurgi	35 % (Norge)	25 % (Sverige)	7 581 434 (+22 264)
13	Forlengelseskirurgi	35 % (Norge)	0 % (Finland)	7 686 073 (+ 126 903)

14	Effekt forlengelseskirurgi	6 cm	15 cm	7 687 778 (+128 608)
----	----------------------------	------	-------	-------------------------

*PRAGV: percentage recovery of expected annualized growth velocity (cm/år)

**implementert som en gevinst på 0,0541 QALYs for hvert år en pasient er på vosoritid-behandling

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1 Behandlingsstart. I FINOSE hovedanalyse er startalder for behandling med vosoritid satt til 2-12 år for å samsvare med forventet aldersspenn i nåværende pasientpopulasjon og med tilgjengelige studiedata. Akondroplasi diagnostiseres før eller kort tid etter fødsel, og barn som diagnostiseres fra nå av og fremover antas å starte behandling med vosoritid fra alder 2 år, i tråd med preparatomtalen. Scenarioanalysen med startalder 2 år antas derfor å være representativ for en fremtidig pasientpopulasjon. I modellen gir tidligere behandlingsstart økt voksenhøyde sammenlignet med senere behandlingsstart. Både QALY-gevinsten og behandlingskostnaden øker når startalder endres til 2 år. IKER reduseres sammenlignet med Legemiddelverkets hovedanalyse.

2 og 3 Behandlingsstopp. Ifølge preparatomtalen skal behandling med vosoritid stoppes når det bekreftes at det ikke finnes ytterligere vekstpotensial, indikert av en veksthastighet på $< 1,5$ cm/år og lukking av epifysen. De medisinske fagekspertene sier det er vanskelig å estimere ved hvilken alder dette vil skje. De finner det sannsynlig at veksten vil bremse ved omtrent samme alder hos barn med akondroplasi som hos barn med normal vekst, dvs. ved alder 14-16 år hos jenter og 15-17 år hos gutter. I en studie av Merker et al (3), som BioMarin bruker som kilde til å modellere vekst hos barn med akondroplasi i BSC-armen, er høydeveksten $< 1,5$ cm/år ved alder 16 år for jentene og 18 år for guttene. I FINOSE hovedanalyse er behandlingsstopp satt til 16 år. Hvis behandlingstid på vosoritid enten reduseres ved å sette behandlingsstopp til 15 år, eller øker ved å sette behandlingsstopp til 17 år, påvirkes QALY-gevinsten i mindre grad enn vosoritid-kostnadene. Veksthastigheten er avtagende ved denne alderen. Ved behandlingsstopp 15 år, reduseres QALY-gevinsten og kostnadene, og IKER reduseres sammenlignet med Legemiddelverkets hovedanalyse. Ved behandlingsstopp 17 år, øker QALY-gevinsten og kostnadene, og IKER øker.

4 Komplikasjoner. Akondroplasi gir økt risiko for en rekke komplikasjoner, se kapittel 2. Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på at behandling med vosoritid kan redusere komplikasjoner. Komplikasjoner er derfor ekskludert fra FINOSE hovedanalyse. I teorien er det imidlertid mulig at behandlingen kan ha en effekt på komplikasjoner siden vosoritid virker på benvekst. Noen komplikasjoner, som foramen magnum stenose, kan det imidlertid være vanskelig å påvirke siden endringene oppstår før eller kort tid etter fødsel. Symptomatisk spinalstenose og kyfose, med tilhørende ryggmerter, er mest vanlig hos voksne med akondroplasi, og det kan tenkes at disse komplikasjonene kan påvirkes hvis behandlingen starter mens vekst av ryggsøylen fortsatt kan forbedres. Det er nødvendig med langtidsdata for å kunne vurdere om vosoritid påvirker komplikasjoner. Når komplikasjoner inkluderes i analysen, øker QALY-gevinsten av vosoritid. I tillegg beregner modellen en overlevelsesevinst med vosoritid i dette scenarioet. IKER reduseres sammenlignet med Legemiddelverkets hovedanalyse.

5 og 6 Livskvalitetsvekter. I den helseøkonomiske analysen beregner BioMarin at økt høyde gir økt livskvalitet basert på en kilde fra litteraturen (1). FINOSE bruker samme kilde i egen hovedanalyse, men har justert beregningen slik at modellert livskvalitet samsvarer bedre med livskvaliteten som er målt for personer med akondroplasi i observasjonsstudien LIAISE (2). I FINOSE hovedanalyse, med FINOSE lineær modell for livskvalitetsvekter, produserer modellen en gjennomsnittlig nytteverdi i BSC-armen på 0,69

(komplikasjoner ekskludert, udiskontert), og dette samsvarer med nytteverdien på 0,7 målt i LIAISE. I en scenarioanalyse, med BioMarin lineær modell for livskvalitetsvekter, produserer modellen en gjennomsnittlig nytteverdi i BSC-armen på 0,44 (komplikasjoner ekskludert, udiskontert). Valg av livskvalitetsvekter har stor betydning for IKER.

7 og 8 Livskvalitetsgevinst over en gitt høyde. I hovedanalysen er det antatt en ekstra økning i helsenytte på 0,1 for pasienter som blir høyere enn 150 cm. De medisinske fagekspertene, som har gitt innspill til FINOSE, forteller at en høyde på 140-150 cm vil være tilstrekkelig for at daglige aktiviteter er mulig uten større tilpasninger, og viser til en studie av Matsushita et al (5). Verdien på 0,1 er imidlertid satt skjønnsmessig, og FINOSE mener også at det gir risiko for dobbelttelling av den nyttegevinsten økt høyde gir, ved at denne nytteøkningen kommer i tillegg til modelleringen av økt livskvalitet ved økt høyde. IKER øker hvis denne ekstra nytteøkningen ved høyde >150 cm fjernes. Tilsvarende reduseres IKER hvis nytteøkningen inntreffer ved høyde >140 cm.

9 Pårørendes helserelaterte livskvalitet. BioMarin har inkludert nyttetap for omsorgspersoner, mens pasienten fortsatt er barn, i sin grunnanalyse. Nyttetapet er basert på data fra en studie av Kuhlthau et al (6), og er implementert i analysen som en funksjon av barnets høydevekst. Kuhlthau et al undersøkte helserelatert livskvalitet hos foreldre til barn med aktivitetsbegrensninger, sammenlignet med foreldre til barn uten slike begrensninger. Studien er fra USA, og er basert på analyse av data fra Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) fra 2001. Barna ble ansett å ha aktivitetsbegrensninger hvis de rapporterte begrensninger på skole, i lek eller sosiale aktiviteter. Det er metodologiske svakheter ved denne studien og usikkert om resultatene er overførbare til Norge, som har andre velferdstjenester enn USA, og om de er overførbare til foreldre til barn med akondroplasi. Videre vurderer Legemiddelverket at den antatte sammenhengen mellom omsorgspersonens livskvalitet og barnets høydevekst er svært usikker. På grunn av svak og svært usikker dokumentasjon er pårørendes helserelaterte livskvalitet derfor ekskludert fra hovedanalysen. Legemiddelverket anerkjenner imidlertid at det er god grunn til å forvente et nyttetap for pårørende til barn med akondroplasi, både knyttet til daglig oppfølging og tilrettelegging når barnet bor hjemme, men også på grunn av usikkerhet og bekymring for nåsituasjonen og fremtiden. Dette beskriver også NiK i sitt brukerinnspill (Vedlegg 1). IKER reduseres når nyttegevinst for pårørende til en pasient som er på vosoritid-behandling inkluderes.

10 og 11 Behandlingseffekt av vosoritid. Behandlingseffekten av vosoritid er modellert som *percentage recovery of expected AGV (PRAGV)*. I hovedanalysen er PRAGV satt til 77,28 %. Det betyr at for hvert behandlingsår i modellen, gjenoppretter vosoritid-behandling 77,28 % av veksthastigheten (cm/år) for barnet med akondroplasi sammenlignet med normal vekst hos et barn med samme alder, kjønn og høydepersentil ved fødsel. PRAGV er beregnet basert på 52-ukers effektdata fra studie 111-301, og er antatt å være konstant gjennom hele behandlingstiden. Foreløpig mangler det langtidsdata som kan bekrefte antagelsen om vedvarende effekt av vosoritid. IKER øker vesentlig hvis behandlingseffekten av vosoritid reduseres.

12, 13 og 14 Forlengelseskirurgi. Bruk av forlengelseskirurgi varierer mellom de nordiske landene. Ulike antagelser om andel pasienter som gjennomgår forlengelseskirurgi og effekt på høyde av forlengelseskirurgi påvirker IKER i liten grad.

2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Personer med akondroplasi har omtrent normal forventet levetid, men lavere helserelatert livskvalitet enn den generelle befolkningen. De fleste med akondroplasi lever vanlige liv, men kortvokstheten og det å være synlig annerledes gir utfordringer i dagliglivet. Akondroplasi medfører også forsinket motorisk utvikling og økt risiko for medisinske komplikasjoner som foramen magnum stenose, søvnapné, gjentatte mellomørebetennelser og nedsatt hørsel, feilstillinger i ryggen (kyfose, lordose), hylbeinhet (genu varum), spinal stenose, overvekt og tannstillingsfeil. Norsk interesseforening for kortvokste (NiK) har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med akondroplasi, se Vedlegg 1.

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden ved dagens behandling for pasienter med akondroplasi. Nærmere omtale finnes i Appendix 1.

Alder 7 år er antatt gjennomsnittsalder for aktuell pasientgruppe i dagens kliniske praksis (hovedanalyse), mens alder 2 år vil gjelde for en fremtidig pasientgruppe (scenarioanalyse).

Tabell 6. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	Hovedanalyse	Scenarioanalyse
Alder	A	7	2
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	64,6	69,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	53,0	57,18
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	11,6	12,02

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

3 Start- og stoppkriterier

Den norske medisinske fageksperten som har bistått Legemiddelverket i denne metodevurderingen, vurderer at det vil være relevant å fastsette start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av vosoritid. Kriterier kan for eksempel knyttes til måling av veksthastighet og til alder ved behandlingsstart. Slike kriterier må i så fall diskuteres i fagmiljøet.

Fageksperten har foreslått at vosoritid bør øke barnets veksthastighet med mer enn 1 cm/år for at behandlingen skal fortsette, og at barn som ikke oppnår denne effekten på veksthastigheten skal stoppe behandlingen. Evalueringstidspunktet bør ifølge fageksperten være senere enn 1 år etter oppstart av behandlingen, kanskje etter 1,5 til 2 år. Fagekspertens innspill til stoppkriterium er basert på diskusjon

med kollegaer innen fagområdet. I Legemiddelverkets hovedanalyse er det lagt til grunn at veksthastigheten øker med 1,57 cm/år for barn som behandles med vosoritid, basert på resultatene fra studie 111-301. IKER vil bli vesentlig høyere hvis den økte veksthastigheten som oppnås ved behandling med vosoritid i gjennomsnitt er mindre enn 1,57 cm/år.

Det er viktig å starte behandling med vosoritid i så ung alder som mulig. For å oppnå en klinisk relevant økning i høyde med vosoritid, må behandlingsvarigheten være lang nok. De medisinske fagekspertene, som har gitt innspill til FINOSE, antyder at behandling med vosoritid bør starte før barnet kommer i puberteten eller at barnet bør ha minst 4 år igjen å vokse ved behandlingsstart. I FINOSE hovedanalyse er det satt at pasientene starter behandling innen 12-årsalder. Kostnadseffektiviteten av vosoritid bedres jo yngre pasienten er ved behandlingsstart.

4 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.

Akondroplasi er en sjelden sykdom som forekommer hos omtrent 1 per 20 000-30 000 fødte. Det betyr at det i Norge blir født omtrent 2-3 barn hvert år med akondroplasi, og det er antatt at det finnes mellom 120-130 personer med diagnosen (7). Behandling med vosoritid er imidlertid kun aktuelt til pasienter som er over 2 år og som fortsatt har vekstpotensial. Det betyr at det til enhver tid vil være færre enn 50 pasienter i Norge som står på behandling med vosoritid. Legemiddelverket vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.

Beregninger av alvorlighet er gjort i innsendt modell fra BioMarin, med forutsetningene i Legemiddelverket sin hovedanalyse. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på ca. 12 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis ikke er oppfylt.

Legemiddelverkets hovedanalyse og scenarionalyser viser en nyttegevinst på over 2 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterium 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt.

Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til tallfesting av livskvalitet ved akondroplasi og forventet nytte av vosoritid.

5 Budsjettberegninger

Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Voxzogo i Norge

Akondroplasi forekommer hos omtrent 1 per 20 000-30 000 fødte. Det betyr at det hvert år blir født omtrent 2-3 barn med akondroplasi i Norge (7). I budsjettberegningene har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i at det i gjennomsnitt er 2,5 barn med akondroplasi per årskull, se Tabell 7. Vosoritid har markedsføringstillatelse til behandling av pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. I FINOSE hovedanalyse er startalder for behandling med vosoritid satt til 2-12 år, og stoppalder 16 år. Dette er lagt til grunn for å estimere antall pasienter som er aktuelle for behandling med vosoritid de neste fem årene, se Tabell 7.

Tabell 7 Antall pasienter som er aktuelle for behandling med vosoritid (fargelagte celler).

Årskull	Antall pasienter				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
0 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
1 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
2 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
3 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
4 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
5 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
6 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
7 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
8 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
9 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
10 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
11 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
12 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
13 år	2,5*	2,5**	2,5	2,5	2,5
14 år	2,5	2,5	2,5**	2,5	2,5
15 år	2,5	2,5	2,5	2,5**	2,5
16 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
17 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
18 år	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Maksimalt antall pasienter aktuelle for behandling	27,5	30	32,5	35	35

* Pasienter som er over 12 år i År 1 antas å ikke være aktuelle for behandling med vosoritid, i tråd med alder for behandlingsstart 2-12 år i den helseøkonomiske analysen.

** Pasienter som var 12 år i År 1, er 13 år i År 2 osv., og fortsetter med behandling til de er 16 år. Stoppalder for behandling er satt til 16 år i den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket antar imidlertid at ikke alle disse barna vil bli behandlet med vosoritid. Det kan være ulike grunner til at noen barn ikke starter på behandling med vosoritid eller ikke fullfører behandlingen, for eksempel utfordringer med daglige subkutane injeksjoner, bivirkninger eller at effekten ikke er som forventet.

Basert på dette har Legemiddelverket lagt til grunn at om fem år vil 30 pasienter årlig få behandling med vosoritid dersom vosoritid innføres, se Tabell 8.

Tabell 8. Antall pasienter de første fem årene.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Voxzogo, dersom Voxzogo blir innført	23	25	28	30	30

BioMarin har estimert at 24 pasienter er aktuelle for behandling med vosoritid hvert år i Norge.

Andre legemidler mot akondroplasi er under klinisk utprøving. TransCon CNP er en annen CNP-analog som har lengre halveringstid enn vosoritid og er beregnet for ukentlige subkutane injeksjoner. Infigratinib er en FGFR1–3 selektiv tyrosinkinasehemmer til oral administrering. Den medisinske fageksperten forteller at norske pasienter blir rekruttert til pågående kliniske studier, og at dette vil redusere antallet pasienter som er aktuelle for behandling med vosoritid. Anslagsvis 10-15 norske barn vil delta i de kliniske studiene.

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har hentet utgifter per pasient per år fra den helseøkonomiske modellen som representerer Legemiddelverkets hovedanalyse. Kostnaden er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskontert.

Tabell 9. Legemiddelutgifter per pasient per år for vosoritid. Maks. AUP. inkl. mva. Udiskontert.

Legemiddelkostnad per pasient per år	
Vosoritid	3 146 031 NOK

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har kun beregnet legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. Legemiddelverket har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 8, og årlig legemiddelkostnad per pasient som vist i Tabell 9.

De estimerte budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av metoden er presentert i Tabell 10.

Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av vosoritid til behandling av akondroplasi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vosoritid blir innført	72 358 714	78 650 776	88 088 869	94 380 931	94 380 931
Vosoritid blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	72 358 714	78 650 776	88 088 869	94 380 931	94 380 931

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 94 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall barn som ender opp med å motta behandlingen. Andre legemidler mot akondroplasi er under klinisk utprøving, og den medisinske fageksperten forteller at norske barn blir rekruttert til pågående kliniske studier, anslagsvis 10 – 15 barn. Dette vil redusere antallet barn som er aktuelle for behandling med vosoritid, og dermed budsjettvirkningene.

Statens legemiddelverk, 02-11-2023

Anette Grøvan
Enhetsleder

Ania Urbaniak
Kirsti Hjelme
Saksutredere

Referanser

1. Christensen T, Djurhuus C, Clayton P, Christiansen J. An evaluation of the relationship between adult height and health-related quality of life in the general UK population. *Clinical endocrinology*. 2007;67:407-12.
2. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, Selicorni A, Heath KE, Haeusler G, et al. Lifetime impact of achondroplasia study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2023;18(1):56.
3. Merker A, Neumeyer L, Hertel NT, Grigelioniene G, Makitie O, Mohnike K, et al. Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort. *Am J Med Genet A*. 2018;176(8):1723-34.
4. Meld. St. 34 (2015–2016). Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-34-20152016/id2502758/>].
5. Matsushita M, Kitoh H, Mishima K, Yamashita S, Haga N, Fujiwara S, et al. Physical, Mental, and Social Problems of Adolescent and Adult Patients with Achondroplasia. *Calcified Tissue International*. 2019;104(4):364-72.
6. Kuhlthau K, Kahn R, Hill KS, Gnanasekaran S, Ettner SL. The well-being of parental caregivers of children with activity limitations. *Maternal and child health journal*. 2010;14(2):155-63.
7. Diagnostikk, behandling og oppfølging - Medisinske forhold ved akondroplasi: Sunnaas sykehus HF; Sist oppdatert 26.01.2023 [Available from: <https://www.sunnaas.no/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/sjeldne-diagnoser/kortvoksthet/akondroplasi/medisinske-forhold-ved-akondroplasi#ryggfeilstillinger-i-ryggen>].
8. 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 vosoritid. 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. $A = 7$. Alder 7 år er gjennomsnittlig simulert alder for 1000 pasienter i den helseøkonomiske modellen som starter behandling med vosoritid mellom alder 2 til 12 år i dagens kliniske praksis. I en sensitivitetsanalyse er startalder i modellen 2 år, som vil representere en fremtidig pasientpopulasjon.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. 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)⁴. Tabell A1 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.
- 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) $APT = QALYs_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁵ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁴ 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.

⁵ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

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.

av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

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* (8), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem *et al*¹². 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 Europa¹³. 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).

⁸ 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.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care.* 1997;35(11):1095-108.

¹⁰ 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.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

¹³ 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

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Vedlegg 1: Brukerinnspill

Brukerinnspill fra Norsk interesseforening for kortvokste – juni 2023

1. Hvilket legemiddel og sykdom/diagnose gjelder innspillet?

Vosoritide og Akondroplasi

2. Hvilke informasjonskilder er innspillet i dette skjemaet basert på?

Personlige erfaringer fra foreningens medlemmer

3. Hvordan har foreningen innhentet personlige erfaringer?

Spørreundersøkelse

4. Utdyp gjerne hvordan dere har innhentet erfaringene

27 personer har svart. 5 personer er voksne med akondroplasi og 22 er foreldre til et barn med akondroplasi.

5. Hvordan påvirker sykdommen pasientens daglige liv?

Over 30 % rapporterer om vansker med å gå på toalettet pga korte armer. Det er ofte heller ikke mulig å rekke opp til vask og tørkepapir for mange av barna. Turer må tilpasses i lengde og fart, og ofte er det vanskelig for familier med flere barn å få gjennomført tur uten å dele seg.

Mange pårørende til barn beskriver at barna trenger mer hjelp enn jevnaldrende barn til hverdagslige ting som påkledning, stell, lage seg mat m.m. En del barn opplever utfordringer med hverdagslige ting som å ikke nå opp til ringeklokke hos venner, ikke nå opp i butikken, bli fraløpt av yngre barn, ikke kunne bære bæreposer, ikke nå opp til betalingsterminal.

De minste barna har utfordringer med å kunne gå trapper, rekke opp til ting, vanskelig for å gå i terreng. En del av barna har ekstra ressurser/personell i barnehage/skole pga. sin tilstand. Se for øvrig spørsmål 11 som også kunne stått under dette kapittelet, blant annet fordi beskrivelse av smerte og andre medisinske komplikasjoner også påvirker livskvaliteten i stor grad.

De fleste opplever stirring og kommentarer, som går ut over selvbildet. Noen beskriver at smertene også går sterkt utover den psykiske helsen. Noen rapporterer om at de blir mye hjemme for å unngå dette og føler dermed på utenforskap.

6. Hvordan påvirker sykdommen dagliglivet til pårørende?

For de med barn med akondroplasi rapporteres det om at mye tid går med til oppfølging i helsevesenet. Det går også mye tid til hjelp til barnet da barna trenger mye mer hjelp enn jevnaldrende med praktiske tilrettelegginger som hjelp til do, mat, stell, være med på aktiviteter og besøk. Det påvirker i stor grad familielivet til familier med flere barn hvor aktiviteter og ferier må tilpasses og ofte må familiene dele seg opp for å tilpasse. Det brukes mer tid på omsorg og tilrettelegging og hjelp enn jevnaldrende. I tillegg er det mange som sliter med bekymring de har for barnet sitt både nå og i fremtiden.

7. Gir sykdommen noen spesifikke plager som det er spesielt viktig å redusere eller ha kontroll med?

Nesten alle brukerne rapporterer at daglige smerter er et omfattende problem, særlig fra rygg, nakke og ankler. Smerter er også et uttalt problem hos barna. I tillegg finner man hos de minste barna smerteproblematikk, særlig etter gjentatte øreinfeksjoner og knyttet til Hydrocephalus. Flere av barna er allerede operert en eller flere ganger for foramen magnum stenose, og noen av barna er operert for kyfose og feilstillinger.

Mange rapporterer om søvnapné for barna, hvor noen er svært alvorlig rammet og må sove med cpap og må ha våken nattevakt gjennom nettene. Konsekvenser utover de rent medisinske er at barna er trøtte og slitne, får konsentrasjons- og hukommelsesvansker, samt stor belastning for foreldre som bekymrer seg, blir låst til hjemmet og må overvåke om barna puster.

Noen beskriver mobbing og utestenging pga. utseende og/eller at de ikke klarer å følge leken og fritidsaktivitetene. Barna blir nedstemte av folk som stirrer og kommer med kommentarer, lavere selvbilde, tristhet og ensomhet i puberteten. Barna faller gjennomgående utenfor vanlig sosial aktivitet og mange barn opplever økt smerte ved økt aktivitet.

De voksne med akondroplasi beskriver gjennomgående at livet med diagnosen er krevende i et samfunn som ikke er tilrettelagt og at diagnosen gir mange belastende konsekvenser uansett tilrettelegging. De voksne må tenke energiøkonomisering hele tiden for å finne en balanse mellom aktivitet og hvile. Mange beskriver betydelig større opplevelse av tretthet og utmattelse i voksen alder. Mange av de voksne med akondroplasi rapporterer om at diagnosen gjør at de må ha hel- eller deltidssykemelding eller blir uføre. I tillegg til belastnings- og slitasjeproblemer, og langvarig smerteproblematikk fører dette i stor grad til utenforskap på grunn av redusert muligheter for deltakelse i yrkesliv og store begrensninger i sosialt liv.

8. Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at dagens behandling har?

Dagens behandling består stort sett av kirurgiske inngrep for å behandle medisinske komplikasjoner som stenoser, trange forhold i øre-nese-hals, feilstillinger, samt forlengelsesoperasjoner. Ca. halvparten rapporterer om at de har operert mtp. dårlig hørsel og søvnapné. Dette innebærer fjerning av mandler, dren i ørene og fjerning av polypper i nesen. Flere rapporterer om behov for flere operasjoner mtp. dren. De fleste av de voksne har gjennomgått operasjon for spinal stenose og noen korrigerer av feilstilling i bein. Et par barn har også blitt operert for spinal stenose. Ca 20 % av barna har blitt operert for foramen magnum stenose. 1 voksen og 1 barn har gjennomgått forlengelsesoperasjoner. De fleste beskriver at operasjonene de har gjennomgått har hatt effekt, men svært mange får tilbakevendende symptomer og må opereres på nytt.

9. Hvilke bivirkninger opplever dere at dagens behandling har?

Alle operasjoner har risiko ved seg. Dette inkluderer risiko for infeksjoner, risiko for at man kommer borti nerver (ved operasjon av stenose) m.m. I tillegg har pasienter med akondroplasi større risiko for komplikasjoner ved narkose da luftveiene er svært trange. Når det gjelder forlengelsesoperasjoner er disse i tillegg svært smertefulle og mange faller utenfor sosialt og fra skolearbeidet i perioden de holder på med forlengelsen da dette tar betydelig med tid.

10. Hvilke praktiske fordeler har dagens behandling?

Det er få praktiske fordeler ved dagens behandling, men det er klart at operasjonene som reduserer stenose og gir bedre hørsel gir en reduksjon i smerte for de fleste og bedret hørsel. Dessverre er det slik at mange opplever at problemene er tilbakevendende. Når det gjelder forlengelsesoperasjonen er den

åpenbare fordelene at man blir mer selvstendig mtp daglige gjøremål, og kan i større del delta i aktiviteter som tidligere ikke har kunnet pga. høyde.

11. Hvilke praktiske ulemper har dagens behandling?

Ulempene er mange. For det første er behandlingen reaktiv og ikke forebyggende, slik at man først kan behandles når den medisinske komplikasjonen allerede er oppstått. Operasjonene kan være smertefulle og risikofulle, de må gjentas, og de er dyre. Når det gjelder forlengelsesoperasjonene gjelder det samme som nevnt tidligere, de er svært smertefulle og i tillegg fører de til at man faller utenfor sosialt og på skolen da dette er en langvarig prosess med lang rekonvalesens.

12. Hvilke forventninger har dere til det nye legemiddelet?

Legemiddelet vil trolig påvirke alle aspekter av diagnosen. Selv om det foreløpig bare foreligger studier som viser økt lengdevekst, bedret proporsjonalitet og redusert risiko for foramen magnum stenose, tyder alt mot at legemiddelet vil redusere alle komplikasjonene da det virker direkte på reguleringen av signalene som genfeilen gir.

Det vil i tillegg til det overnevnte bety mindre/bortfall av smerter, bedre hørsel, redusert risiko for søvnapné og redusert alvorlighetsgrad av søvnapné, øke muligheten til å være selvstendig, redusere stigmatiseringen og utenforskap, ha muligheter til å delta i aktiviteter og andre sosiale sammenkomster på tilnærmet lik måte som de som ikke har diagnosen.

Det vil i tillegg være mindre behov/ingen behov for smertefulle og risikofylte operasjoner, og tilrettelegging av hjemmet, barnehage, skole og arbeidsplass vil være betydelig mindre eller borte. Dette vil føre til at flere vil kunne stå i arbeid og unngå uførhet. Det ville hatt enorm betydning for denne gruppen med barn.

13. Har foreningen kontakt med brukere som har personlig erfaring med det nye legemidlet, for eksempel gjennom kliniske studier?

Ja

14. Hvilken (klinisk) nytte opplever dere at det nye legemidlet har?

Ikke relevant da det ikke er tilgjengelig for norske barn

15. Hvilke bivirkninger mener dere det nye legemidlet har?

Her kan vi bare referere til det de kliniske studiene viser. Det er rapportert veldig få bivirkninger og ingen alvorlige.

16. Hvilke praktiske fordeler har det nye legemidlet?

Kortere reisevei da de fleste vil kunne administrere medikamentet i hjemmet etter opplæring. Svært reduserte utgifter mtp. at behandlingen trolig vil virke på alle de medisinske komplikasjonene og dermed redusere og eventuelt fjerne behovet for kostbare, smertefulle og risikofylte operasjoner.

Muligheten for å delta i yrkeslivet fullt ut vil være mye høyere da de praktiske utfordringene blir mindre (økt lengdevekst), i tillegg til reduksjon i de rent medisinske komplikasjonene som smerte og fatigue, i tillegg til bedring i det psykososiale.

17. Hvilke praktiske ulemper har det nye legemidlet?

Den eneste ulempen brukergruppen kan se er at det for noen barn kan være problematisk å ta injeksjoner hver dag. Brukererfaringer både fra studiene og fra andre land viser likevel at tilnærmet alle likevel fortsetter på medisinen og venner seg til de daglige injeksjonene.

18. Oppgi eventuell annen informasjon om erfaringer med legemidlet og sykdommen som Legemiddelverket bør kjenne til

Ikke relevant da det ikke er tilgjengelig for norske barn.

19. Har andre enn pasienter, pårørende eller medlemmer av foreningen vært involvert i arbeidet med dette i dette innspillet?

Nei

20. Oppgi eventuelle selskaper eller organisasjoner som har pasientforeningen økonomisk støtte de siste to årene.

Ingen selskaper eller organisasjoner har støttet pasientforeningen økonomisk de siste to årene

21. Hvilken forening har utarbeidet dette innspillet?

Norsk Interesseforening for Kortvokste

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

BioMarin skriver i e-post til Legemiddelverket av 16-10-2023 at de ikke har ytterligere kommentarer til innholdet i rapporten.