

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2017_033:

Cerliponase alfa (Brineura) til
behandling av nevronal ceroid
lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom,
også kjent som tripeptidyl-peptidase 1
(TPP1)-mangel

Vurdering av innsendt dokumentasjon

02-09-2021

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).

LOGG

Bestilling:	ID2017_033
Bestillingsordlyd:	En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Cerliponase alfa til behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel.
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	BioMarin International Limited
Preparat:	Brineura
Virkestoff:	Cerliponase alfa
Indikasjon:	Brineura er indisert til behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel.
ATC-nr:	A16AB
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20.03.2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.07.2018
Klinikere kontaktet for første gang	10.08.2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	16.02.2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-
Rapport ferdigstilt:	02.09.2021
Saksbehandlingstid:	1158 dager (det er ikke tatt hensyn til tid i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma). Saken har blitt nedprioritert da det ikke finnes pasienter med CLN2 i Norge per i dag.
Saksutredere:	Kristian Samdal
Kliniske eksperter:	Ingrid Helland
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.	

1 BAKGRUNN

Cerliponase alfa (Brineura) fikk markedsføringstillatelse 30-05-2017 med følgende indikasjon:

Brineura er indisert til behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel.

Markedsføringstillatelsen ble innvilget av det europeiske legemiddelkontoret (EMA) på særskilt grunnlag med lavere krav til dokumentasjon på grunn av lav sykdomsinsidens. Cerliponase alfa er foreløpig ikke markedsført i Norge.

Bestillerforum RHF bestilte en forenklet metodevurdering 24-04-2017 (ID2017_033). BioMarin leverte dokumentasjonspakke til Legemiddelverket 02-07-2018 som inneholdt effektdata samt helseøkonomisk modell. Legemiddelverket har presentert resultater basert på innsendt dokumentasjon fra BioMarin. Legemiddelverket har ikke vurdert eller validert dokumentasjonen (gjelder både effektdata og innsendt helseøkonomisk analyse). Til tross for at dokumentasjonen hverken er vurdert eller validert mener Legemiddelverket resultatene fra den helseøkonomiske analysen gir et tilstrekkelig beslutningsgrunnlag for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt.

1.1 SYKDOMSBESKRIVELSE OG PASIENTGRUNNLAG (1)

Nevronal ceroid lipofuscinose (NCL) er en gruppe arvelige, medfødte sykdommer som rammer sentralnervesystemet. Dette er lysosomale avleirings sykdommer som skyldes defekter i lysosomale enzym eller membranprotein. Det er beskrevet mer enn et dusin gen og over 430 forskjellige mutasjoner som kan føre til NCL-sykdom. Ved NCL type 2 (CLN2-sykdom) er mutasjonene i genet for tripeptidyl peptidase 1 (TPP1). Symptomene ved CLN2 starter vanligvis i 2-4 års alder. Sykdommen fører til blindhet, anfall (epilepsi), vanskeligheter med bevegelser og lærevansker. Med dagens behandling er vanlig levealder 10 til 15 år.

I Norge anslås nye tilfeller NCL til 2,5 pr 100.000 levende fødte, noe som tilsvarer ett til to nye tilfeller årlig. I 2015 var det ca. 35 kjente tilfeller av NCL i Norge (2). Det er ingen kjente tilfeller som er diagnostisert med CLN2 i Norge nå. BioMarin har estimert at det kan forventes at det diagnostiseres ett barn hvert tredje til fjerde år med CLN2 i Norge. Tilbakemeldinger fra kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med tilsier en prevalens av CLN2 i Norge på 3 pasienter de siste 10 årene. Den kliniske presentasjonen av tilstanden gjør at det relativt raskt vil bli gjort genetiske undersøkelser av pasienten som avslører sykdommen, og det er derfor lite sannsynlig med udiagnostiserte pasienter i Norge. Ifølge kliniker er det ingen diagnostiserte pasienter i live i Norge i dag med CLN2.

1.2 DAGENS BEHANDLING (1)

Det er i dag ingen kurativ behandling for NCL. Pasientene behandles symptomatisk og lindrende, med formål om å forsinke sykdomsutviklingen og å øke livskvaliteten. Anfall, underernæring, gastroøsofageal refluks, lungebetennelse, depresjon, angst, spastisitet, parkinsonsymptomer og dystoni håndteres gjennom medisiner og fysioterapi.

1.3 BEHANDLING MED CERLIPONASE ALFA

- **Indikasjon**
Behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel.
- **Virkningsmekanisme**
Cerliponase alfa er en rekombinant form av humant tripeptidyl peptidase 1 (TPP1). TPP1 er et enzym involvert i nedbryting av proteiner. Mutasjoner i genet for TPP1 (CLN2 genet) gir mangelfull funksjon av enzymet. Ved å erstatte enzymet med virkestoffet gjenoprettes TPP1 enzymaktivitet. Denne type behandling omtales også som ERT (Enzyme Replacement Therapy).
- **Dosering**
Cerliponase alfa gis som intracerebroventrikulær infusjon (infusjon i hjernevæsken) via et kirurgisk implantert reservoar og kateter. Anbefalt dosering er 300 mg administrert én gang hver andre uke.
- **Bivirkninger**
De mest vanlige bivirkningene (>20 %) som ble observert under kliniske studier med cerliponase alfa inkluderte pyreksi, lavt CSF-protein, unormal EKG, oppkast, øvre luftveisinfeksjoner og overfølsomhet. Ingen pasienter måtte få behandlingen avbrutt på grunn av bivirkninger i den kliniske studien.

Det henvises til preparatomtale for utfyllende informasjon (2).

2 KLINISK DOKUMENTASJON (2)

Sikkerheten og effekten av cerliponase alfa ble evaluert i en åpen, doseeskalerende klinisk studie (190-201) og en forlengelsesstudie (190-202) hos pasienter med CLN2-sykdom sammenlignet med ubehandlede pasienter med CLN2-sykdom fra en naturlig historikk-database (kontrollgruppe med naturlig historikk). Disse studiene brukte aggregatet av motorikk- og språk-domenene fra en sykdomsspesifikk klinisk graderingsskala (se tabell 1) for å evaluere sykdomsprogresjon. Hvert domene omfatter poengsummer fra 3 (stort sett normalt) til 0 (svært nedsatt), for en mulig totalverdi på 6, med enhetsreduksjoner som representerer milepæl-hendelser av tap av tidligere oppnådde funksjoner i ambulering og tale.

Tabell 1: CLN2 klinisk graderingsskala

Domene	Poengsum	Gradering
Motorikk	3	Stort sett normal gange. Ingen prominent ataksi, ingen patologiske fall.
	2	Uavhengig gange, definert som evne til å gå 10 skritt uten støtte. Vil ha åpenbar ustabilitet, og kan periodevis falle.
	1	Må ha ekstern hjelp til å gå, eller kan kun krabbe.
	0	Kan ikke lenger gå eller krabbe.
Språk	3	Åpenbart normalt språk. Forståelig og stort sett alderstilpasset. Ingen nedgang sett ennå.
	2	Språket har blitt gjenkjennelig unormalt: noen forståelige ord, kan danne korte setninger for å formidle begreper, forespørsler eller behov. Denne poengsummen indikerer en nedgang fra en tidligere grad av evne (fra det individuelle maksimale nådd av barnet).
	1	Knapt forståelig. Få forståelige ord.
	0	Ingen forståelige ord eller vokalisering.

Totalt 24 pasienter i alderen 3 til 8 år ble behandlet med cerliponase alfa 300 mg annenhver uke. I studie 190-201, ble 23 pasienter behandlet i 48 uker (1 pasient trakk seg etter uke 1 på grunn av manglende evne til å fortsette med studieprosedyrene). Gjennomsnittlig baseline CLN2-poengsum var 3,5 (standardavvik (SD) 1,20) med en variasjonsbredde på 1 til 6. Ingen pasienter med avansert sykdomsprogresjon ble studert (inklusionskriterier: mild til moderat progresjon av CLN2-sykdom). Alle 23 pasientene fullførte studie 190-201 og fortsatte til forlengelsesstudien 190-202 behandlet med cerliponase alfa 300 mg hver andre uke til maksimalt 124 uker.

Funnene fra studiene 190-201 og 190-202 ble sammenlignet med en kontrollgruppe med naturlig historikk som omfattet pasienter som møtte inklusionskriteriene for studiene 190-201 og 190-202. Resultatene fra kontrollgruppen med naturlige historikk demonstrerte at CLN2-sykdom er en raskt

progredierende neurodegenerativ sykdom med forutsigbar reduksjon i motorikk- og språkfunksjoner med en estimert gjennomsnittlig reduksjonsgrad av CLN2-poengsummen på 2 poeng hver 48. uke.

Behandlingseffekt hos pasienter som fikk cerliponase alfa ble vurdert ved bruk av den kliniske graderingsskalaen for CLN2, og resultatene ble sammenlignet med den forutsette reduksjonen på 2 poeng per 48. uke i kontrollgruppen med naturlig historikk. I studie 190-201, hadde 20 av 23 (87 %) av pasientene som fikk cerliponase alfa i 48 uker ingen 2-poengs reduksjoner som observert hos den ubehandlede pasientpopulasjonen ($p = 0,0002$, binomial testsannsynlighet $p_0 = 0,50$). Totalt 15 av 23 pasientene (65 %) hadde ingen generell reduksjon i CLN2-poengsummen, uavhengig av baseline poengsum, og 2 av disse 15 pasientene økte poengsummen sin med ett poeng i behandlingsperioden. Fem pasienter opplevde en reduksjon på ett enkelt poeng, og 3 pasienter opplevde en reduksjon på 2 poeng.

I studie 190-201 var den gjennomsnittlige reduksjonsgraden hos pasienter behandlet med cerliponase alfa 300 mg annenhver uke på 0,40 poeng per 48. uke. Ved sammenligning med den forventede reduksjonsgraden basert på naturlig historikk var studieresultatene statistisk signifikante ($p < 0,0001$) (se tabell 4). Den observerte behandlingseffekten ble ansett som klinisk betydningsfull sett i lys av den naturlige historikken av ubehandlet CLN2-sykdom.

Tabell 2: 0 til 6 poengs CLN2-klinisk graderingsskala for motorikk og språk: Reduksjonsgrad over 48 uker (ITT-populasjon)

Reduksjonsgrad (poeng/48 uker) ^a	Totalt (n = 23)	p-verdi ^b
Gjennomsnitt (SD)	0,40 (0,809) ^c	<0,0001
Median	0,00	
Min, maks	-0,88, 2,02	
95 % KI-grenser	0,05, 0,75	

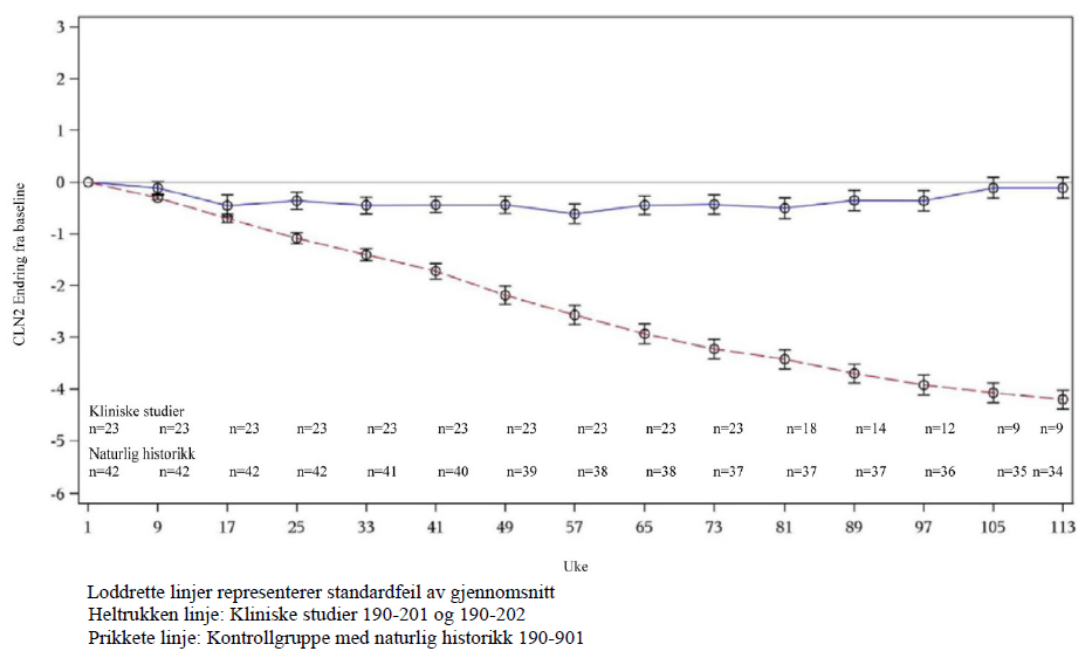
^a Pasientenes reduksjonsgrad per 48 uker: (baseline CLN2-skår - siste CLN2-skår) / (tid forløpt i enheter på 48 uker)

^b p-verdi basert på T-test med 1 prøve som sammenligner reduksjonsgraden med verdi 2

^c Positive anslag antyder klinisk reduksjon; negative anslag antyder klinisk forbedring

I studie 190-202 (per 3. juni 2016), fortsetter reduksjonsgraden hos pasienter behandlet med cerliponase alfa sammenlignet med kontrollgruppen (N=42 pasienter) med naturlige historikk å vise varige behandlingseffekter (se figur 1). Syn- og anfallsskår kombinert med CLN2-skår (motoriske områder og språkområder) er fortsatt stabile. MRI-volumetrimålinger viser en svekket tapsfrekvens.

Figur 1: Gjennomsnittlig endring fra baseline i CLN2-poengsum (kontrollgruppe med naturlig historikk vs. pasienter behandlet med cerliponase alfa 300 mg hver andre uke)



Ifølge ClinicalTrials.gov ble studie 190-202 fullført i desember 2020. Det er foreløpig ikke publisert data fra studien.

3 HELSEØKONOMI

Legemiddelkostnad for cerliponase alfa:

Legemiddelpris for cerliponase alfa ble gyldig fra 15. juni 2021. Apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) for et sett med 2 hetteglass av cerliponase alfa 150 mg ble satt til 307 125,90 NOK inkl. mva. Dette tilsvarer en årlig legemiddelkostnad per pasient på ca. 8 millioner NOK inkl mva.

Behandlingen kan gis så lenge pasientene vurderes å ha nytte av behandlingen (3).

Resultater i innsendt helseøkonomisk analyse fra BioMarin:

Legemiddelverket presenterer resultatene fra basecaseanalysen innsendt av BioMarin. Legemiddelverket har hverken vurdert eller validert den helseøkonomiske modellen eller data og antagelser som ligger til grunn for analysen.

Prisen for cerliponase alfa ble fastsatt etter at dokumentasjon ble innsendt av BioMarin. Den helseøkonomiske analysen er derfor oppdatert med gyldig pris for cerliponase alfa, mens alle andre parametere i modellen er uendret.

Når legemiddelprisen for et sett cerliponase alfa (300 mg) er basert på AUP eks mva på 245 700,72 NOK, blir kostnad per QALY i basecaseanalysen til BioMarin for cerliponase alfa i tillegg til dagens standardbehandling sammenlignet med dagens standardbehandling alene:

- ca. 7,9 millioner NOK/QALY (ca. 7,7 millioner NOK/QALY dersom man tar hensyn til nyttetap for pårørende).

Gjennom prisforhandlinger med Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler har BioMarin tilbudt en konfidensiell pris for et sett cerliponase alfa (300 mg) på [REDACTED] NOK eks mva.

Dette tilsvarer en årlig legemiddelkostnad per pasient på [REDACTED] NOK inkl mva.

Dersom denne prisen legges til grunn for den helseøkonomiske analysen blir kostnad per QALY i basecaseanalysen til BioMarin for cerliponase alfa i tillegg til dagens standardbehandling sammenlignet med dagens standardbehandling alene:

- ca. [REDACTED] NOK/QALY (ca. [REDACTED] NOK/QALY dersom man tar hensyn til nyttetap for pårørende).

3.1 ALVORLIGHET

Basert på den helseøkonomiske modellen har BioMarin beregnet absolutt prognosetap til ca. 65 QALY. Dette estimatet er ikke validert av Legemiddelverket.

3.2 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR SPESIALISTHELSETJENESTENS LEGEMIDDELBUDSJETT

BioMarin har beregnet budsjettkonsekvenser med følgende forutsetninger:

- kostnader forbundet med dagens standardbehandling er ikke omfattet av analysen
- ingen kjente tilfeller av pasienter med CLN2 i Norge
- insidens CLN2 i Norge: 1 pasient hvert 3-4 år
- alle pasienter som diagnostiseres med CLN2 starter behandling med cerliponase alfa
- ingen pasienter avslutter behandling med cerliponase alfa i løpet tidsperspektivet for budsjettberegningene (5 år)

Dersom disse antagelsene legges til grunn, og legemiddelprisen for cerliponase alfa baseres på AUP inkl mva, blir budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett i år 5 ved å innføre behandling med cerliponase alfa på ca. 16 millioner NOK. Tilsvarende budsjettberegninger med legemiddelpris basert på det konfidensielle pristilbudet fra BioMarin tilsier budsjettkonsekvenser i år 5 på ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3.3 ORDNINGEN FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND

For at et legemiddel skal kunne vurderes i henhold til denne ordningen, må i utgangspunktet følgende tre kriterier være oppfylt:

1. Særskilt liten pasientgruppe:
 - a) Mindre enn ca 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
 - b) Mindre enn cirka 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.

Legemiddelverket mener kriterium 1 og 2 trolig er oppfylt, men at det er vanskelig å konkludere om nytten av behandling med cerliponase alfa tilfredsstillende kriteriet 3 uten å gjøre en mer grundig vurdering av de eksisterende data på klinisk effekt.

4 OPPSUMMERING

I denne saken har Legemiddelverket gjort en pragmatisk tilnærming ved å benytte basecase analysen til BioMarin uten at denne er vurdert eller validert. For at cerliponase alfa skal kunne vurderes å oppfylle prioriteringskriteriene må legemiddelprisen for cerliponase alfa minst ned på et nivå som gjør at basecaseanalysen til BioMarin kan anses som kostnadseffektiv.

Statens legemiddelverk, 02-09-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Kristian Samdal
saksutreder

REFERANSER

1. Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk. Metodevarsel LM nr 015 - Cerliponase alfa til behandling av sen infantil nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (NCL type2) 2017 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2017_033_Varsel.pdf].
2. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Brineura [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_no.pdf].
3. European Medicines Agency. EPAR summary for the public 2017 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/brineura-epar-summary-public_en.pdf].
4. Mole et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:185 2021.
5. Schulz, A. et al. Poster: Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A >4 year update from an ongoing multicenter extension study. 2020.
6. BioMarin. Brineura reimbursement status.

VEDLEGG: KOMMENTARER FRA BIOMARIN

Comments to the Brineura NOMA assessment report

Page	Report text	Comment
3	The Norwegian Medicines Agency has not consulted clinicians in this case	<p>According to the newest clinical guidelines (<i>Guidelines on the diagnosis, clinical assessment, treatment and management for CLN2 disease patients; Mole et al. Orphanet J Rare Dis (2021) 16:185</i>) "Initiation of long-term ERT with cerliponase alfa at 300 mg (or age-appropriate) dose every other week through intraventricular infusion is suggested in non-classical TPP1 deficiency patients after confirmed diagnosis and agreement between parents and provider, as long as no contraindications to therapy exist.</p> <p>Initiation of long-term ERT with cerliponase alfa at 300 mg (or age-appropriate) dose every other week through intraventricular infusion is recommended in classical CLN2 patients with the potential to benefit from this therapy"</p>
10	<p>The scheme for particularly small patient groups with a very serious condition In order for a drug to be assessed in accordance with this scheme, the following three criteria must in principle be met:</p> <p>1. Particularly small patient group: a) Less than about 1 patient per 100 000 inhabitants worldwide per drug b) Less than about 50 patients in Norway per drug</p> <p>2. Very serious condition: Severity measured by absolute prognosis loss corresponds to a minimum of approximately 30 lost good life years.</p> <p>3. Great expected benefit of the drug: The expected benefit of the treatment in</p>	<p>CLN2 is an extremely rare incurable disease that usually leads to death between the age of 10 and 16 and cerliponase alfa is currently the only approved treatment for CLN2.</p> <p>The 4 years data from the extension study (<i>Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A >4 year update from an ongoing multicenter extension study</i></p> <p><i>Angela Schulz, Nicola Specchio, Paul Gissen, Emily de los Reyes, Shailesh Bondade, Peter Slasor, David Jacoby; 16th Annual WorldSymposium 2020</i>) shows that there is:</p> <ul style="list-style-type: none"> - persistent treatment benefit after >4 years of treatment was demonstrated in an ongoing clinical trial: - greater than 8-fold reduction in risk of a 2-point loss or score of 0 on motor-

	<p>question is significant and a minimum of about 200 good life years compared to standard treatment.</p> <p>The Norwegian Medicines Agency believes that criteria 1 and 2 are probably met, but that it is difficult to conclude whether the useful of treatment with cerliponase alfa satisfies criteria 3 without making a more thorough assessment of the existing data on clinical efficacy.</p>	<p>language scale</p> <ul style="list-style-type: none"> - attenuation in the loss of motor and language function compared with NH patients - fewer subjects reporting seizures over time <p>Therefore; cost effectiveness analyses may not be an appropriate tool and many countries granted reimbursement to Brineura via either national / regional or individual funding, without assessing its cost -effectiveness.</p>
11	<p>In this case, the Norwegian Medicines Agency has taken a pragmatic approach by using the basecase analysis of BioMarin without it being assessed or validated. In order for cerliponase alfa to be considered to meet the priority criteria, the drug price for cerliponase alfa must at least down to that level that allows the basecase analysis of BioMarin to be considered cost-effective.</p> <p>Until there is a price offer that makes the base case analysis biomarine cost-effective, the Norwegian Medicines Agency believes that there is no need for thorough assessments of submitted documentation. However, if a quote appears that entails an acceptable cost per QALY, new and more thorough assessments of submitted documentation may be needed.</p>	<p>The list of countries is provided in the attachment and includes among others Denmark and Sweden.</p>

Attachments¹:

1. Guidelines on the diagnosis, clinical assessment, treatment and management for CLN2 disease patients (4)
2. Poster: Persistent treatment effect of cerliponase alfa in children with CLN2 disease: A >4 year update from an ongoing multicenter extension study (5)
3. List of countries with reimbursement of Brineura (6)

¹ Vedleggene i listen er tilgjengelige på forespørsel til Legemiddelverket.