

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020\_018 Elosulfase alfa (Vimizim)  
enzymstatningsterapi ved  
mukopolysakkaridose type IVA  
(Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos  
pasienter i alle aldre

Vurdering av innsendt dokumentasjon

17-11-2021

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](http://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 legemidlet. 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 legemidlet. 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 legemidlet. 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](http://www.legemiddelverket.no)).

## VURDERING AV VIMIZIM

### Hva er Vimizim?

Vimizim er et legemiddel som inneholder et enzym som heter elosulfase alfa. Dette legemidlet hører til legemiddelgruppen som kalles enzymerstatningsterapier. Vimizim erstatter det naturlige enzymet N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase som pasienter med Morquio A syndrom (MPS IVA) ikke har. Vimizim skal brukes sammen med dagens standard behandling som består av blant annet kirurgiske inngrep, ortopedi, fysioterapi og behandling av bivirkninger og andre sykdomsrelaterte hendelser, dette kan blant annet være infeksjoner, inflammasjoner/smerter og respirasjonsstøtte. Det kan også være aktuelt med utgifter til personlig assistent. Gjennom ordningen med individuell stønad har legemidlet vært i bruk hos norske pasienter siden 2015.

### Hvor alvorlig er sykdommen MPS IVA?

MPS IVA er en svært sjelden, arvelig stoffskiftesykdom. Personer med MPS IVA har enten for lite av eller mangler fullstendig et enzym som heter Nacetylgalaktosamin-6-sulfatase. Det er et enzym som bryter ned spesifikke stoffer i kroppen, f.eks. keratansulfat (KS), som finnes i flere vevstyper i kroppen, blant annet ben og brusk. Dette resulterer i at disse stoffene ikke brytes ned og bearbeides som de skal. Stoffene hopper seg opp i ulike vev og forstyrrer de naturlige prosessene i kroppen. Dette forårsaker symptomene på MPS IVA, som problemer med å gå og puste, kortvoksthet og hårtap. MPS IVA pasientene blir ofte alvorlig funksjonshemmet og trenger rullestol i tenårene. Pasienter med alvorlig sykdomsform dør av respirasjonsproblemer, ryggmargskomplikasjoner eller hjertesykdom i 20-30 årene. Det er samtidig også rapportert om personer som har hatt tilnærmet normal levealder og som har blitt over 70 år gamle. Symptombelastningen er stor og kan gi redusert livskvalitet.

### Hvem kan få behandling med Vimizim?

Voksne og barn med MPS IVA kan få behandling med Vimizim. Om lag 20 pasienter har MPS IVA i Norge. De fire siste årene har 10-12 pasienter hentet ut resept på Vimizim årlig.

### Hvilken nytte har Vimizim?

Det viser seg at behandlingen kan forbedre evnen til å gå og å redusere mengden KS i kroppen. Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) har vurdert at det kan se ut som at Vimizim i tillegg til å gi en nedgang i KS også kan gi en bedring av lungefunksjon, utholdenhet og evne til å ta vare på seg selv i hverdagen sammenlignet med dagens standard behandling, men at det er vanskelig å dra sikre konklusjoner.

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Sikkerhet og effekt av Vimizim ble vurdert i en klinisk studie med 176 pasienter med MPS IVA i alderen 5 til 57 år. I denne studien ble pasientene behandlet med enten elosulfase alfa eller placebo (juksemedisin). Etter 24 uker så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde forbedret utholdenhet,

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 Morquio A syndrom (MPS IVA)? Du kan lese om MPS IVA på [frambu.no](#).

lungefunksjon, veksthastighet og mobilitet, samt KS-konsentrasjon. Det ble blant annet undersøkt hvor langt pasientene kunne gå på 6 minutter (6-minutters gangtest), og hvor stor den prosentvise nedgangen i KS var. Ved baseline kunne pasientene gå gjennomsnittlig 204-212 meter. Pasientene på elosulfase alfa gikk gjennomsnittlig 36,5 meter lengre, mens pasientene på placebo gikk 13,5 m lengre, etter 24 ukers oppfølging. Pasientene som fikk Vimizim hadde en KS-mengde i urin som var 40,7 % lavere enn hos pasienter som fikk placebo. Forlengelsesstudier hvor pasienter fikk elosulfase alfa, viste at den første forbedringen i utholdenhet og vedvarende reduksjon i KS-konsentrasjon holdt seg i opptil 156 uker.

### **Hva koster Vimizim?**

Det koster om lag 4,2 millioner norske kroner (uten merverdiavgift) per pasient for ett år legemiddelbehandling med Vimizim. Dosen man får er avhengig av kroppsvekt. Pasientens kroppsvekt påvirker legemiddelkostnadene til Vimizim i stor grad. Ved en kroppsvekt på 20 kg og 50 kg er legemiddelkostnadene henholdsvis 3,5 og 8,8 millioner norske kroner per pasient per år. Pasientene skal stå på denne behandlingen for resten av livet. I tillegg kommer det kostnader knyttet til oppfølging hos spesialister og annen støttebehandling (f.eks. kirurgi). Det er ikke kjent hvordan utgiftene til dagens standardbehandling påvirkes i et langtidsperspektiv dersom elosulfase alfa gis i tillegg.

### **Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

Tannvårds- og Läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige har beregnet forholdet mellom nytte og kostnad for Vimizim. Deres dokumentasjon tyder på at pasienter som behandles med Vimizin kan få lengre levetid og noe bedre livskvalitet. Vi vet lite om langtidseffekten av Vimizim, og i hvilken grad det er bedre enn dagens standardbehandling. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Legemiddelkostnaden per pasient er om lag 4,2 millioner norske kroner per år. Det tilsvarer 126 millioner norske kroner dersom pasienten behandles i 30 år. Dette er omtrent så lenge en gjennomsnittspasient med denne sykdommen kan regne med å leve hvis hun starter behandling med Vimizim når hun er 3 år gammel, som anslått av TLV.

For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av Vimizim må vi regne om prisen til det vi kaller kostnaden for et «godt leveår» (på fagspråket kalt «kvalitetsjustert leveår»). Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenlikne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke sykdommen kureres. En person med MPS IVA vil derfor kunne oppleve lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og vil dermed få færre «gode leveår» sammenliknet med antall år hun/han faktisk lever. En pasient som behandles med Vimizim kan regne med å få 13 ekstra «gode leveår» om behandlingen startes tidlig i livet. TLV har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Vimizim vil være rundt 12,8 millioner svenske kroner. Med norsk kronekurs vil dette bli omtrent 12,5 millioner norske kroner.

### **Hvem bestemmer om Vimizim skal tas i bruk?**

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat av 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, bestående av direktørene for helseforetakene, fatter en endelig beslutning om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Det er bestilt en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) for elosulfase alfa (Vimizim) som enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre. Den bestilte metodevurderingen [ID2020\\_018](#) omfatter hele den markedsførte indikasjonen til legemidlet. Legemidlet har ingen andre indikasjoner.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BioMarin. Firma har sendt inn dokumentasjon i henhold til bestillingen. Legemiddelverket har vurdert denne, og har i tillegg sett på bl.a. en metodevurdering gjort av svenske TLV, samt rapporter EMA har publisert i forbindelse med vurderinger som gjelder markedsføringstillatelsen.

### Bakgrunn

Vimizim fikk markedsføringstillatelse (MT) i april 2014. Legemidlet har status som orphan drug (legemiddel for en sjelden sykdom). Da legemidlet fikk MT hadde folketrygden finansieringsansvaret. Metoden har ikke tidligere vært metodevurdert i Norge. Via ordningen med individuell stønad har legemidlet likevel vært i bruk hos norske pasienter. I februar 2019 ble finansieringsansvaret overført til de regionale helseforetakene, og i den forbindelse ble det bestilt en metodevurdering som BioMarin har levert dokumentasjon til.

### Pasientgrunnlag

Om lag 20 pasienter har MPS IVA i Norge. De fire siste årene har 10-12 pasienter hentet ut resept på Vimizim årlig.

### Behandling av MPS IVA i norsk klinisk praksis

Morquios sykdom (MPS IVA) er en svært sjelden, arvelig stoffskiftesykdom. Sykdommen skyldes mutasjoner i genene som koder for det lysosomale enzymet GALNS. Enzymet er nødvendig for å metabolisere komplekse sukkerproteinforbindelser. Når sukkerforbindelsene ikke brytes ned, avleires de isteden i cellenes lysosomer. Avleiringene skjer i hele kroppen. Vimizim inneholder elosulfase alfa, en erstatning for enzymet som disse pasientene har mangel på.

Sykdomsbildet ved MPS IVA varierer veldig mye. Det er en glidende overgang fra alvorlige og tidlig debuterende former med rask sykdomsutvikling, til mindre alvorlige former med senere utvikling av symptomer. Mange organsystemer er involvert, selv om sykdommen i hovedsak rammer skjelett og bindevev. MPS IVA gir også symptomer fra andre organer som lunger, ryggmarg, hjerte, syn, hørsel, tenner og i mindre grad forstørret lever.

MPS IVA inngår ikke i nyfødtscreeningen i Norge. Nyfødte med sykdommen har vanligvis ingen kliniske symptomer. Ved alvorlig, tidlig debuterende form av sykdommen kommer de første sykdomstegn mellom 1 og 3 års alder. De uttalte skjelettforandringene som følger sykdommen, medfører at personer med MPS

IVA har behov for å følges opp regelmessig av ortoped, fysioterapeut og andre spesialister. Øvrig støttebehandling av sykdommen tilpasses individuelt basert på pasientens symptomer.

Komparator for denne metodevurderingen er beste standard støttebehandling (BSC).

### **Alvorlighet og helsetap**

MPS IVA pasientene blir ofte alvorlig funksjonshemmet og trenger rullestol i tenårene. Pasienter med alvorlig sykdomsform dør av respirasjonsproblemer, ryggmargskomplikasjoner eller hjertesykdom i 20-30 årene. Det er samtidig også rapportert om personer som har hatt tilnærmet normal levealder og som har blitt over 70 år gamle.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og det er dermed ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket vurderer at sykdommen er alvorlig, og at prognosetapet er svært høyt hos de aller sykeste pasientene.

### **Effekt- og sikkerhetsdokumentasjon**

Den pivotale studien EMA vurderte ved innvilgelse av MT i 2014 var MOR-004 studien, NCT01275066. I 2017 vurderte EMA MOR-005 studien, en oppfølgingsstudie til MOR-004 som så på langtids effekt og – sikkerhet av Vimizim. BioMarin utførte og leverte også resultater fra en studie av pasienter med naturlig sykdomsforløp (MOR-001) til EMA.

EMA har vurdert at man kunne se en forbedring på motorisk funksjon målt ved 6MWT (hvor langt pasienten kan gå på 6 minutter) opp til behandlingsuke 48, men at langtidsdata etter denne perioden antyder at effekten avtar hos yngre pasienter. Sammenlignet med naturlig sykdomsforløp vurderer EMA at det basert på foreliggende studiedata kan se ut som at Vimizim i tillegg til å gi en nedgang i KS<sup>1</sup> målt i urin, også kan gi en bedring av lungefunksjon, utholdenhet og evne til å ta vare på seg selv i hverdagen, men at det er vanskelig å dra sikre konklusjoner ettersom den studien som fulgte pasientene lengst var en enarmet studie.

I publisert litteratur er det ingen dokumentasjon for at Vimizim påvirker benlesjoner og påfølgende skjelettdysplasi hos disse pasientene.

Det foreligger en del litteratur med real world data på effekt av Vimizim over lengre tid. Disse støtter funnene fra kliniske studier som hadde kortere varighet.

---

<sup>1</sup> Keratan Sulphate målt i urin, mål på enzymaktivitet

Majoriteten av bivirkningene i kliniske studier var infusjonsreaksjoner, som hodepine, kvalme, feber, frysninger og magesmerter.

### **Erfaringer med Vimizim i norsk klinisk praksis**

Pasienter som mottar eller har mottatt Vimizim i norsk klinisk praksis rapporterer selv at de opplever å få god nytte av behandlingen, i form av mindre smerter, mer energi, bedre mobilitet, bedre arbeidsevne og livskvalitet.

### **Svenske TLVs beregning av kostnadseffektivitet**

Svenske TLV gjorde en metodevurdering i 2020, en kostnad-per-QALY analyse av Vimizim versus BSC. Metodevurderingen er basert på dokumentasjon sendt inn av BioMarin, og tar hovedsakelig utgangspunkt i pasientkarakteristika og langtidsresultater fra MOR-001 (naturlig forløp) og MOR-005 (Vimizim) studiene. Legemiddelverket mener at resultatene fra TLV sin helseøkonomiske analyse i dette tilfellet er relevante for norske forhold. I den ene av TLV sine analyser følges nye pasienter som starter på Vimizin fra de er tre år gamle. I dette TLV scenarioet vinner pasientene 12,6 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ved Vimizim behandling (i kombinasjon med BSC) sammenlignet med BSC alene. TLV har beregnet en merkostnad for Vimizim sammenlignet med BSC på 12,8 millioner svenske kroner per vunnet QALY for disse pasientene.

### **Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand**

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak (1, 2). Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Disse er som følger:

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

Legemiddelverket vurderer at behandlingen med elosulfase alfa trolig oppfyller de tre veiledende kriteriene. Det er ikke beregnet alvorlighet ved absolutt prognosetap i denne saken, men det er kjent at de sykeste pasientene med MPS IVA dør ved 30 års alder samt at symptombelastningen er stor og kan gi redusert livskvalitet. TLV har beregnet at nytten av elosulfase alfa er mer enn to vunnet QALYs. Antallet pasienter med MPS IVA i Norge er om lag 20. Elosulfase alfa har ingen andre godkjente bruksområder enn MPS IVA som vurderes i denne metodevurdering.

## Kostnader

Hvert hetteglass Vimizim på 5 ml inneholder 5 mg elosulfase alfa og koster 8 423,52 NOK per hetteglass (maks AUP uten mva). Med konfidensiell rabattert pris (LIS AUP uten mva.) koster ett hetteglass [REDACTED] NOK. Anbefalt dose er 2 mg/kg kroppsvekt administrert 1 gang ukentlig. Pasientens kroppsvekt påvirker legemiddelkostnadene i stor grad.

Ettersom Vimizim allerede er i bruk, finnes det faktiske tall for kostnader til legemidlet samt pasientantallet behandlet de siste fem årene, jfr Tabell 1. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad i 2020 var om lag 5,3 millioner NOK per pasient (maks AUP inkl. mva).

*Tabell 1: Legemiddelutgifter for Vimizim for 2016-2020. Maks AUP inkl. mva. De totale kostnadene for Vimizim er hentet fra Farmalog og pasientantallet er hentet fra Reseptregisteret.*

	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Vimizim (elosulfase alfa)</b>	42 708 369	58 976 672	75 772 476	79 590 601	58 580 640
<b>Antall pasienter</b>	6	10	12	12	11

## Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at å fortsette behandling av aktuelle pasienter med elosulfase alfa vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på henholdsvis 73,6 millioner NOK inkl. mva. hvis også nye pasienter kan starte behandling og 61,3 millioner NOK inkl. mva. hvis nye pasienter ikke kan starte behandling. Dersom det innføres start- og stoppkriterier for behandlingen, kan utgiftene reduseres. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## Legemiddelverkets vurdering

Det var i denne saken bestilt en forenklet metodevurdering, og Legemiddelverket har derfor ikke beregnet forholdet mellom nytte og kostnader (IKER). Legemiddelverket mener at den svenske metodevurderingen fra TLV hvor det er beregnet IKER er relevant for Norge selv om det er knyttet usikkerhet til en del av antagelsene i analysen. Legemiddelverket vurderer at analysen belyser størrelsesorden av kostnad/nytte forholdet ved behandlingen. Internasjonale evidens- og konsensusbaserte retningslinjer for behandling av MPS IVA, beskriver at livslang behandling med enzymerstatningsterapi må vurderes på individnivå, og at det kan være subpopulasjoner av pasienter hvor nytte-risiko forholdet versus kostnadseffektivitet vil være mer usikker, bl.a. hos pasienter med mindre alvorlige fenotyper av sykdommen. Start- og stopp-kriterier for behandling med Vimizim vil kunne være et tiltak i klinisk praksis.



## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
<b>VURDERING AV VIMIZIM.....</b>	<b>3</b>
OPPSUMMERING .....	5
<i>Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand .....</i>	<i>7</i>
INNHALDSFORTEGNELSE .....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE .....	12
<b>1. BAKGRUNN.....</b>	<b>13</b>
PROBLEMSTILLING .....	13
MUKOPOLYSAKKARIDOSE TYPE IVA (MORQUIO A-SYNDROM, MPS IVA).....	13
<i>Pasientgrunnlag.....</i>	<i>14</i>
<i>Alvorlighetsgrad og prognosetap .....</i>	<i>14</i>
<i>Sykdomsforløp ved MPS IVA .....</i>	<i>14</i>
<i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis .....</i>	<i>16</i>
<i>Komparator.....</i>	<i>17</i>
<i>Behandling med elosulfase alfa .....</i>	<i>17</i>
<b>2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON .....</b>	<b>19</b>
<i>MOR-004 studien.....</i>	<i>21</i>
<i>MOR-005 studien.....</i>	<i>23</i>
<i>Vurdering av effekt .....</i>	<i>25</i>
<i>TLVs metodevurdering .....</i>	<i>26</i>
<i>Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand .....</i>	<i>28</i>
<i>Erfaringer med elosulfase alfa fra norsk klinisk praksis.....</i>	<i>29</i>
<i>Start- og stoppkriterier .....</i>	<i>32</i>
<b>3. ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>34</b>
LEGEMIDDELKOSTNADER.....	34
ADMINISTRASJONSKOSTNADER .....	34
KOSTNADER KNYTTET TIL BESTE STANDARDBEHANDLING (BSC).....	35

4. BUDSJETTBEREGNINGER .....	37
BUDSJETTKONSEKVENSER.....	37
<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i> .....	37
<i>Estimat av legemiddelkostnader</i> .....	38
BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN .....	39
BUDSJETTKONSEKVENSER TOTALT FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN .....	40
5. OPPSUMMERING OG DISKUSJON .....	42
REFERANSER.....	44
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	46

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2014_015, ID2020_018: Elosulfase alfa (Vimizim). Enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Spesialisthelsetjenesten, Oslo Universitetssykehus HF	
<b>Legemiddelfirma:</b>	BioMarin International Limited	
<b>Preparat:</b>	Vimizim	
<b>Virkestoff:</b>	Elosulfase alfa	
<b>Indikasjon:</b>	Vimizim er indisert til behandling av mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre.	
<b>ATC-nr:</b>	A16A B12	
<b>Prosess</b>		
Tidspunkt for MT for legemidlet/indikasjonutvidelsen	28-04-2014	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-05-2020	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	24-12-2020	
Klinikere kontaktet for første gang	25-06-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	22-06-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	-	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	-	
Rapport ferdigstilt:	17-11-2021	
Saksbehandlingstid:	328 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma, og 63 dager i påvente av innspill fra pasientforening. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 265 dager.	
Saksutredere:	Reidun Os Husteli Kristie van Lieshout	
Kliniske eksperter:	Arvid Heiberg Morten Andreas Horn Henrik Irgens Underthun	
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger (bl.a. erfaringer fra behandling i norsk klinisk praksis). Vi har hatt kontakt i form av et møte og epost. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.		

## ORDLISTE

---

3MSCT	3-minute stair-climb test
6MWT	6-minute walk test
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BSC	Beste standard støttebehandling
C6S eller CS	Chondroitin-6-sulfatase
Elosulfase Alfa	Recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 Second
FIVC	Forced Inspiratory Vital Capacity
FVC	Forced Vital Capacity
GAG	Glycosaminoglycan
GALNS	N-acetylgalactosamine-6-sulfatase
GAPDH	Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KS	Keratan Sulphate
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MT	Markedsføringstillatelse
MPS IVA	MPS IV type A; Morquio A Syndrome
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
rhGALNS	En rekombinant form av humant N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase
TLV	Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket

# 1. BAKGRUNN

---

## PROBLEMSTILLING

Det er bestilt en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (løp D) for elosulfase alfa (Vimizim) som enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre. Den bestilte metodevurderingen [ID2020\\_018](#) omfatter hele den markedsførte indikasjonen til legemidlet.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BioMarin. Firma har sendt inn dokumentasjon i henhold til bestillingen. Legemiddelverket har vurdert denne, og har i tillegg sett på bl.a. en metodevurdering gjort av svenske TLV, samt rapporter EMA har publisert i forbindelse med vurderinger vedrørende markedsføringstillatelsen.

Vimizim fikk markedsføringstillatelse (MT) via sentral prosedyre i EMA i april 2014. Legemidlet har status som orphan drug.

Da legemidlet fikk MT hadde folketrygden finansieringsansvaret. Legemiddelverket mottok i 2015 en søknad om forhåndsgodkjent refusjon, men søknaden ble trukket tilbake av firma samme år. Metoden har derfor ikke vært metodevurdert tidligere. Gjennom ordningen med individuell stønad har legemidlet likevel vært i bruk hos norske pasienter. I perioden fram til 2019 kunne spesialister på vegne av enkeltpasienter søke HELFO om stønad til legemidlet på blå resept. Vedtakene fra HELFO hadde et års varighet, slik at man årlig måtte søke om fornyet finansiering. Finansieringsansvaret ble overført til de regionale helseforetakene 01-02-2019, og i den forbindelse ble det bestilt en metodevurdering som BioMarin nå har levert dokumentasjon til.

## MUKOPOLYSAKKARIDOSE TYPE IVA (MORQUIO A-SYNDROM, MPS IVA)

Morquios sykdom (MPS IVA) er en svært sjelden, arvelig stoffskiftesykdom som først og fremst rammer skjelett og bindevev, men også mange organsystemer i kroppen. Kognitiv utvikling er som regel normal (3).

Sykdommen skyldes mutasjoner i genene som koder for det lysosomale enzymet N-acetylgalactosamin-6-sulfatase (GALNS). Enzymet er nødvendig for å metabolisere komplekse sukkerproteinforbindelser, glykosaminoglykaner (GAG) som keratan sulfat (KS) og chondroitin-6-sulfat (C6S). Når sukkerforbindelsene ikke brytes ned, avleires de isteden i cellenes lysosomer. Avleiringene skjer i hele kroppen. Manglende nedbrytning fører til skade og økende sykdomstegn over tid, med utstrakt forstyrrelse av celle-, vevs- og organfunksjoner (3, 4). Mange genetiske mutasjoner er identifisert, og antallet ulike mutasjoner kan forklare noe av sykdommens heterogenitet (5).

Vimizim inneholder elosulfase alfa, en rekombinant form av humant N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase (rhGALNS).

## Pasientgrunnlag

Om lag 20 pasienter har MPS IVA i Norge (3). De fire siste årene har 10-12 pasienter hentet ut resept på Vimizim årlig (6).

## Alvorlighetsgrad og prognosetap

Sykdommen er alvorlig, og prognosetapet er svært høyt hos de aller sykeste pasientene.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Under følger en beskrivelse av sykdomsforløpet, prognoser og livskvalitet hos ubehandlede pasienter.

## Sykdomsforløp ved MPS IVA

Sykdomsbildet ved MPS IVA varierer veldig mye. Det er en glidende overgang fra alvorlige og tidlig debuterende former med rask sykdomsutvikling, til mindre alvorlige former med senere utvikling av symptomer. Mange organsystemer er involvert, selv om det i hovedsak rammer skjelett og bindevev. MPS IVA gir også symptomer fra andre organer som lunger, ryggmarg (på grunn av avleiringer av sukkerforbindelsene og luftveisobstruksjon), hjerte, syn, hørsel, tenner og i mindre grad forstørret lever (3).

Fødselslengde og -vekt tilsvarer normalbefolkningen. Ved alvorlig, tidlig debuterende form av sykdommen kommer de første sykdomstegn mellom 1 og 3 års alder. Tidlige tegn på sykdom er ofte synlige avvik i skjelettet, som ryggskjevhet, traktbryst, kalvbenthet eller avtagende høydetilvekst. Skjelettforandringene ved alvorlig form av MPS IVA innebærer ofte økt instabilitet i de første nakkeleddene i nakken (3, 7, 8). Det internasjonale Morquio-registeret har tidligere klassifisert pasientene som alvorlig rammet dersom slutthøyden er under 120 cm, intermediær dersom den er mellom 120 og 140 cm, og mild dersom den er over 140 cm, dvs. at man forsøksvis har korrelert slutthøyde med symptombelastning og alvorlighet. I en studie av registermateriale i 2007 hadde 68,4 % av pasientene alvorlig MPS IVA (8). Mange genetiske mutasjoner er identifisert, og antallet ulike mutasjoner kan forklare noe av sykdommens heterogenitet. Visse mutasjoner er forbundet med alvorlig fenotype av MPS IVA (5, 9). En kliniker Legemiddelverket har konferert med poengterer at alvorlighetsgradene er relative innenfor selve sykdommen, og at selv pasientene med «mild» sykdom kan ha ganske alvorlige symptomer sett i forhold til normalbefolkningen. «Mild» sykdom kan derimot også omfatte personer med genuint mild sykdom, samtidig som det å oppnå rimelig god lengdevekst i seg selv ikke er en garanti for at pasienten ikke er mye plaget.

MPS IVA pasientene blir ofte alvorlig funksjonshemmet og trenger rullestol i tenårene. Pasienter med alvorlig sykdomsform dør av respirasjonsproblemer, ryggmargskomplikasjoner eller hjertesykdom i 20-30 årene (10). Ved en gjennomgang av dødsattestene til 27 pasienter som døde av MPS IVA mellom 1975 og 2010, var respirasjonssvikt den primære dødsårsaken hos 63 % av pasientene, etterfulgt av hjertesvikt (11 %), posttraumatisk organsvikt (11 %), komplikasjoner ved kirurgi (11 %) og hjerteinfarkt (4 %). Dette var dødsårsakene til pasienter som døde av sykdommen i relativt ung alder, ved gjennomsnittlig 25 års alder (11). Det er samtidig også rapportert om personer med milde manifestasjoner som har hatt tilnærmet normal levealder og som har blitt over 70 år gamle (3, 8).

Ved mildere former kan kortvoksthet og kroniske hofte- og leddsmerter være fremtredende. Leddene er ofte overbevegelige (3, 7).

#### Symptombelastning ved sykdommen:

En rekke medisinske følgetilstander til MPS IVA krever oppfølging. Under følger en beskrivelse av utvalgte komorbiditeter som beskrevet av Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser (3):

**Muskel og skjelettlager:** Manglende nedbrytning av komplekse sukkerproteinforbindelser GAG med avleiringer rammer spesielt skjelett og bindevev. Dette fører til irreversibel og ødeleggende skjelettdysplasi med ufullstendig beinoppbygging og økende ubalanse hos barn i vekst (10).

Feilstillinger og ødeleggelse av benstruktur i hoftene er vanlig. Det kan være behov for å gjøre lårben- og bekkenosteotomier (kirurgiske inngrep som innebærer overskjæring av benvev). Store ødeleggelser av benvev gjør at det også kan være behov for å sette inn totalproteser i hoften ved økende alder.

Ved feilstilling i knærne, kan man stoppe veksten enten ved å sette inn kramper i epifyseskivene (vekstsonene) før de har lukket seg, eller ved å rette opp feilstillingene ved operativ gjennomføring av øvre del av leggbenet (tibia).

Det oppstår også feilstillinger i håndleddene fordi carpalbenene i hånden ikke utvikler seg fullstendig og leddbåndene er slappe. Feilstilling virker inn på muskelkraft og håndfunksjon. De samme symptomene kan også foreligge i føttene med uttalt plattfothet, slappe leddbånd og nedsatt kraft.

De uttalte skjelettforandringene som følger sykdommen, medfører at personer med MPS IVA har behov for å følges opp regelmessig av ortoped og fysioterapeut. Hvis feilstillingene fører til kompresjon av ryggmarg eller nerver, kan det være behov for kirurgiske inngrep.

**Smerter:** Skjelettforandringene både hos barn og voksne kan medføre smerter både på dagtid og gjennom natten.

**Lunger og respirasjon:** Skjelettforandringene ved MPS IVA fører til anatomiske endringer i brystkasse, hals og nakke som samlet gjør at mindre mengde luft ventileres. Avleiringer av GAG i bløtvev gjør luftveiene trange. Samlet gir dette pustevansker, spesielt om natten. Fjerning av tonsiller og falske mandler og bruk av pustehjelp om natten er noen av behandlingsmulighetene.

**Anestesi:** Mange med MPS IVA har en eller annen gang i løpet av livet behov for kirurgiske inngrep som krever anestesi. Det er viktig at anestesilegen har erfaring med denne type sykdommer. Stiv og ustabil nakke, avvikende forhold i kjeveledd og vansker med å åpne munnen, trange forhold i nese, forstørrede polypper og mandler, innsnevring av luftrøret og andre avvikende forhold gjør anestesi meget komplisert. Hjertefunksjonsundersøkelse hører med. Alder og grad av pustevansker om natten, kan være viktige indikasjoner på hvor risikofyllt det kan være å gi anestesi.

**Hjerte:** Avleiringer av GAG på hjerteklaffer kan utvikle seg ved den alvorlige formen for MPS IVA. Både lekkasje og trange hjerteklaffer forekommer. Regelmessig oppfølging av kardiolog er nødvendig.

**Syn:** Hos ca. 50 % av pasientene vil øyets hornhinne kunne fordunkles på grunn av avleiringer. Regelmessig øyelegeundersøkelse er nødvendig. Det kan være behov for både synshjelpemidler og i enkelte tilfeller operasjoner.

**Hørse:** Det er vanlig med hørselsnedsettelse, ofte et blandet sensorisk og mekanisk hørselstap. Dette kommer ofte snikende, og regelmessig kontroll av hørsel anbefales. Ved økende alder kan hørselstap være et betydelig problem og mange har behov for tilpasning av høreapparat.

### **Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Mukopolysakkaridose sykdommer som MPS IVA inngår ikke i nyfødtscreeningen i Norge. Nyfødte med MPS IVA har vanligvis ingen kliniske symptomer. Ved alvorlig, tidlig debuterende form av sykdommen kommer de første sykdomstegn mellom 1 og 3 års alder. Behandling starter etter at diagnosen er stilt basert på symptomer som beskrevet over, samt undersøkelser som kvantifiserer mengden GAG i urin og blodprøver, enzymaktivitet, røntgen og andre kliniske undersøkelser. Ved mistanke om en sjelden genetisk fremadskridende sykdom er det nå blitt mer vanlig å gå rett på genetisk undersøkelse for å stille diagnosen (3).

Utredning og oppstart av behandling skjer i regi av Spesialisthelsetjenesten. Oppfølging og behandling av symptomer foregår først og fremst lokalt, men alle nivåer av helsetjenester er involvert. Oppfølgingen har som mål å beholde best mulig funksjon og oppdage endringer og sette inn tiltak til riktig tid. Omfanget avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad (3).

Det finnes internasjonale anbefalinger for behandling av MPS IVA som Frambu kompetansesenter henviser til (5). Dette er evidens- og konsensusbaserte retningslinjer utarbeidet i regi av 26 internasjonale klinikere med ekspertise innen behandling av MPS IVA, samt tre pasientrepresentanter. Retningslinjen anbefaler at langtidsbehandling med enzymerstatningsterapien elosulfase alfa bør startes så tidlig som mulig etter bekreftet diagnose.

Ifølge klinikere som Legemiddelverket har hatt kontakt med har de norske pasientene blitt fulgt klinisk av flere faggrupper, deriblant ortoped, genetiker, nevrolog eller barnenevrolog, samt andre organspesialister. Klinikere forklarer også at det har vært utarbeidet et forslag til start- og stoppkriterier for behandling med elosulfase alfa i 2017 av Oslo universitetssykehus (OUS)/Ullevål. Disse kriteriene er basert på NICE sin guideline for bruk av elosulfase alfa (se kapittel 2 for mer informasjon). Kort oppsummert må pasienter ved oppstart ha en bekreftet diagnose, symptomer, og en sett av baseline verdier (6-minute walk test, KS-utskillelse i urin, etc.) for å kunne måle effektiviteten av behandlingen underveis. Det norske barnelegemiljøet har tilstrebet å følge disse retningslinjer. Klinikere beskriver at det ikke har vært lett å følge opp denne retningslinjen, men at den i en viss grad vil redusere antallet pasienter, enten fordi pasienten har for mild eller for langt kommet sykdom til at behandling blir igangsatt.



En annen kliniker påpeker at denne retningslinjen ikke har vært fulgt for de voksne pasientene, og at det trolig ikke vært gjort vurderinger opp mot et sett av startkriterier før oppstart, annet enn at pasientene hadde diagnosen og symptomer knyttet til denne.

Videreføring av behandlingen har basert seg på pasientenes subjektive opplevelse av nytte og forbedring av symptomer, og i liten grad objektive tester vurdert opp mot videreføringskriterier som beskrevet i NICE guideline for bruk av elosulfase alfa. De siste årene har vurderinger rundt fortsatt bruk av elosulfase alfa hos voksne vært del av en omfattende prosess i nevrologisk avdeling og tilstøtende fagområder. I regi av OUS ved nevrologisk avdeling har det blitt etablert et tverrfaglig oppfølgingsopplegg for (voksne) pasienter med MPS IVA, der lege fra Fysikalsk Medisin og Rehabilitering har en koordinator-rolle. Videre har det vært samarbeid mellom barneavdelingen og voksen-avdelinger inkludert nevrologisk avdeling, for å sikre overføring av pasienter fra barn til voksen. En kliniker beskriver at det har vært vanskelig å avslutte behandlingen hos enten tenåringer eller unge voksne som har opplevd liten eller usikker effekt av behandlingen når den først er startet i barnealder.

Legemiddelverket har spurt relevante klinikere hvilken erfaring de har med elosulfase alfa behandling i norsk klinisk praksis, disse erfaringene presenteres i kapittel 2 etter at studiedata for legemidlet er presentert.

### **Komparator**

Basert på avsnittet over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er beste standard støttebehandling (BSC).

### **Behandling med elosulfase alfa**

- Indikasjon

Vimizim (elosulfase alfa) er indisert til behandling av mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre.

- Virkningsmekanisme

Vimizim inneholder elosulfase alfa, en rekombinant form av humant N-acetylgalaktosamin-6-sulfatase (rhGALNS), som tas opp i lysosomene og øker kataboliseringen av GAG-er, KS og K6S. Cellenes enzymopptak i lysosomer medieres av kationuavhengig mannose-6-fosfatreseptorer og fører til gjenopptatt GALNS-aktivitet og clearance av KS og K6S.

- Dosering

Den anbefalte dosen elosulfase alfa er 2 mg/kg kroppsvekt administrert én gang ukentlig. Det totale infusjonsvolumet skal administreres i løpet av omtrent 4 timer. Se tabellen under og preparatomtalen til Vimizim for nærmere beskrivelse av infusjonshastighet.

Tabell 2: Anbefalt infusjonsvolum og hastighet\*. Kilde: (7).

Pasientens vekt (kg)	Totalt infusjonsvolum (ml)	Trinn 1 Første infusjons-hastighet 0-15 min. (ml/t)	Trinn 2 15-30 min. (ml/t)	Trinn 3 30-45 min. (ml/t)	Trinn 4 45-60 min. (ml/t)	Trinn 5 60-75 min. (ml/t)	Trinn 6 75-90 min. (ml/t)	Trinn 7 90+ min. (ml/t)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

\* Infusjonshastighet kan økes dersom det tåles av pasienten.

På grunn av muligheten for overfølsomhetsreaksjoner på elosulfase alfa bør pasienter 30 til 60 minutter før infusjonsstart få antihistaminer med eller uten antipyretika. Behandling bør overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av pasienter med MPS IVA eller andre arvelige stoffskiftesykdommer. Administrasjon av elosulfase alfa bør utføres av helsepersonell med riktig opplæring og som kan håndtere medisinske akutsituasjoner. Administrasjon hjemme hos pasienten under tilsyn av helsepersonell med relevant opplæring kan vurderes for pasienter som tåler infusjonene godt.

- Bivirkninger

Vurderingen av bivirkninger er basert på eksponeringen av 176 pasienter med MPS IVA i alderen 5 til 57 år for 2 mg/kg elosulfase alfa én gang ukentlig (n=58), 2 mg/kg elosulfase alfa én gang annenhver uke (n=59) eller placebo (n=59) i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie.

Majoriteten av bivirkningene i kliniske studier var infusjonsreaksjoner, definert som reaksjoner etter initiering av infusjonen frem til slutten av dagen etter infusjonen. Det ble observert alvorlige infusjonsreaksjoner i kliniske studier, blant annet anafylaksi, overfølsomhet og oppkast. De vanligste symptomene av infusjonsreaksjoner (opptrer hos ≥ 10 % av pasientene som behandles med elosulfase alfa og ytterligere ≥ 5 % sammenlignet med placebo) var hodepine, kvalme, oppkast, pyreksi, frysninger og magesmerter. Infusjonsreaksjoner var som regel milde eller moderate, og hyppigheten var større i de første 12 behandlingssukene og viste en tendens til å bli mindre etter hvert.

For en nærmere beskrivelse av bruk og sikkerhet, se preparatomtalen til Vimizim (7).

## 2. INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Den pivotale studien EMA vurderte ved innvilgelse av MT i 2014 var MOR-004 studien, NCT01275066 (4). I 2017 vurderte EMA MOR-005 studien som var en oppfølgingsstudie som så på langtidseffekt og -sikkerhet av elosulfase alfa (12). Dette var et resultat av at MT-innehaver ved innvilgelse av MT ble bedt om å sende inn ytterligere effekt- og sikkerhetsdata. BioMarin utførte og leverte også resultater fra en studie av pasienter med naturlig sykdomsforløp (MOR-001) til EMA. Andre studier som EMA har vurdert er MOR-002, MOR-100, MOR-007 og MOR-008. Samtlige av disse studiene presenteres kort i tabellen under.

Tabell 3: Kliniske studier i studieprogrammet til elosulfase alfa. Kilde: BioMarin dokumentasjonspakke.

Author and year of publication [ref]	Purpose of study (level of evidence) [ITT/PP]	Patients		Intervention and control	Follow-up period	Important endpoints
		Number/ Characteristics				
MOR-001 (P. Harmatz et al. 2013; P. R. Harmatz et al. 2015) [7, 10]	Natural History Study	N=353	1-65 years	Standard of care	104 weeks	6MWT, 3MSCT, FVC, MVV, urine KS
MOR-002 (Lorget et al. 2012) [55]	phase 1/2, open-label, dose-response study	n=20	5-18 years	Elosulfase alfa 0.1 mg/kg/QW (weeks 1-12), 1.0 mg/kg/QW (weeks 13-24) and 2.0 mg/kg/QW (weeks 25-36)	48 weeks	6MWT, 3MSCT, FVC, MVV, urine KS and side effects
MOR-100 (P. R. Harmatz et al. 2015) [10]	open-label extension study with patients from MOR-002	n=18	5-18 years	Elosulfase alfa 2.0 mg/kg/QW	72 weeks	6MWT, 3MSCT, FVC, MVV, urine KS, side effects and biochemical markers of bone and cartilage metabolism
MOR-004 (Christian J. Hendriksz, Burton, et al. 2014) [49]	phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study	n=176	≥ 5 years	Elosulfase alfa 2.0 mg/kg/QW or QOW	24 weeks	6MWT, 3MSCT, urine KS concentration
MOR-005 (Christian J. Hendriksz, Burton, et al. 2016; Christian J. Hendriksz, Parini, et al. 2016a) [50, 51]	open-label extension study with patients from MOR-004	n=173	≥ 5 years	Elosulfase alfa 2.0 mg/kg/QW or QOW	Up to 240 weeks	Side effects (number and seriousness), 6MWT, 3MSCT, urine KS concentration, and biochemical markers of bone and cartilage metabolism

MOR-006 (P. R. Harmatz et al. 2017) [52]	phase 2, open-label study in patients with limited mobility	n=13	≥5 years	Elosulfase alfa 2.0 mg/kg/QW	48 weeks	FDT, GPT, 25FWT, BPI-short, APPT, PODCI, SF-36, lung function, sleep apnoea, KS concentration, cardiac function, growth, bone density, spinal cord morphology, pain medication, endurance, exercise capacity, and biochemical markers of bone and cartilage metabolism
MOR-007 (Jones et al. 2015) [53]	phase 2, open-label study in young patients <5 years	n=15	<5 years	Elosulfase alfa 2.0 mg/kg/QW	52 weeks	Urine KS, growth, side effects
MOR-008 (Burton et al. 2015) [54]	Phase 2, double-blind, pilot study of two doses of elosulfase alfa	N=25	≥ 7 years	Elosulfase alfa 2.0 mg/kg/QW Elosulfase alfa 4.0 mg/kg/QW	27 weeks	Safety, exercise capacity (cardiopulmonary exercise test (CPET)), lung function, pain, muscle strength

ITT: Intention to treat; PP: per protocol; kg: kilogram; mg: milligram; QW: once weekly; FDT: Functional Dexterity Test; GPT: Grip and Pinch Test; 25FWT: 25 foot walk test; PODCI: Pediatric outcomes Data Collection Instrument; 6MWT: six minute walk test; 3MSCT: three minute stair climb test; BPI Short: Brief Pain Inventory Short Form; APPT: Adolescent Pediatric Pain tool; KS: keratan sulfat; EQ-5D-5L: Euroqol five dimension five level.

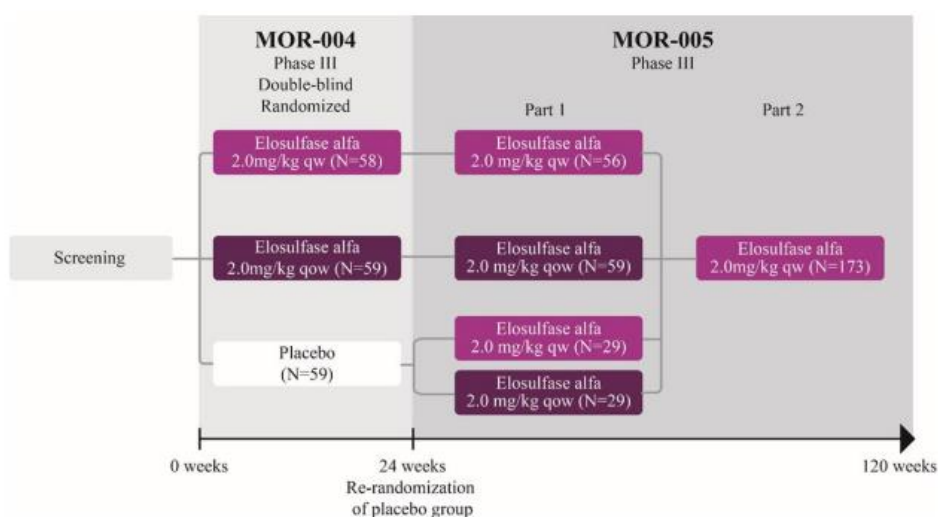
Det var kun MOR-004 studien (n=176) som var placebokontrollert og randomiserte pasientene til placebo eller elosulfase alfa. Pasientene i denne studien ble fulgt over en periode på 24 uker. Oppfølgingsperioden er kort tatt i betraktning at behandlingsbehovet er livslangt, og Legemiddelverket vurderer at denne studien i begrenset grad kan informerer om relativ effekt mellom elosulfase alfa og komparatoren beste standardbehandling (BSC).

Resultatene fra oppfølgingsstudien MOR-005 (n=173), hvor pasienter fra MOR-004 mottok elosulfase alfa over en periode på opptil 120 uker, samt MOR-001 studien hvor pasientene mottok BSC alene, er relevante for å informere om langtidseffekt. Muligheten til å tolke effekt- og sikkerhetsresultater fra disse studiene er begrenset av at studiene var enarmede og at informasjon om relativ langtidseffekt dermed er avhengig av at det gjøres indirekte sammenligninger av studiene. Generelt er det utfordrende å skulle gjøre indirekte sammenligninger av effektdata fra ulike studier, ettersom pasientene da ikke vil være inkludert og stratifisert på bakgrunn av lignende prognostiske karakteristika, og det vil være vanskelig å kontrollere i tilstrekkelig grad for disse i etterkant av studiene. Evidens basert på indirekte sammenligninger av behandlinger er mye svakere enn ved direkte sammenlignende randomiserte studier.

MorCAP (Morquio A Clinical Assessment Program) studien inkluderte 353 pasienter med redusert GALNS enzymaktivitet (relativt til normalnivåer) eller en genetisk bekreftet MPS IVA diagnose. MorCAP var en tverrsnittstudie som i utgangspunktet bare skulle måle funksjon ved bl.a. 6-minute walk test (6MWT), 3-minute stair-climb test (3MSCT) og respirasjonsmål ved et studiebesøk, men studien ble senere endret til å skulle følge opp pasientene (MOR-001 studien). Pasientene ble ved baseline (MorCAP) behandlet med BSC, og ble ekskludert fra MOR-001 studien dersom de senere begynte på elosulfase alfa. MOR-001 studien rapporterer studiedata fra de pasienter som ble fulgt i minimum 1 år, og som ble vurdert ved oppfølgingsbesøk ved år 1 og/eller år 2. Ettersom år 1 var definert til å være et spesifikt tidspunkt, mens

pasientdata ble samlet inn ved flere ulike tidspunkt i MorCAP, kom studiebesøk ved år 1 i MOR-001 studien mellom dag 270 og 609 etter baseline, og tilsvarende mellom dag 610 og 944 ved år 2. Ved år 1 og 2 var det data om funksjonsstatus for henholdsvis 184 og 78 pasienter om i MOR-001 studien (13). MOR-001 studien konkluderte med at 6MWT avtar som følge av sykdomsprogresjon hos ambulante pasienter over tid, mens vekst trolig påvirker endringer i respirasjonsfunksjon; parametere som FVC økte hos yngre pasienter og avtok hos eldre pasienter. Det ble også konkludert med at man behøver lengre oppfølgingstid for å kunne belyse naturlig forløp ved MPS IVA (13). Resultatene fra MOR-001 må tolkes i lys av at en stor andel av pasientene hadde falt fra ved år 1 og 2.

I både MOR-004 og MOR-005 studiene kunne pasientene motta elosulfase alfa hver uke (QW) og hver andre uke (QOW). Det er ukentlig dosering (QW) som regnes som terapeutisk dose, og som i dag er anbefalt regime i preparatomtalen. Om ikke annet er presisert, vil resultater for elosulfase alfa som presenteres under være for terapeutisk dose (QW).



Figur 1: Studiedesign for MOR-004 og MOR-005 studiene. Den terapeutiske dosen elosulfase alfa som fikk markedsføringstillatelse, 2,0 mg/kg qw (ukentlig) er markert med lys rose farge i figuren. Kilde: BioMarin dokumentasjonspakke.

## MOR-004 studien

Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterier i MOR-004 studien. Kilde: BioMarin dokumentasjonspakke.

Inclusion criteria:	Exclusion criteria:
---------------------	---------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients aged 5 years and older</li> <li>• Patients having a documented diagnosis of MPS IVA based on the clinical signs and the symptoms of the pathology and a reduction of GALNS enzyme activity in the leucocytes or the fibroblasts or genetic test confirming the diagnosis of MPS IVA.</li> <li>• Distance in the 6MWT between 30 and 325 metres at inclusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• History of haematopoietic stem cell transplants</li> <li>• History of treatment by elosulfase alfa</li> <li>• Major surgery in the 3 months preceding inclusion or major surgery planned in the course of the 24 weeks of treatment</li> <li>• Concomitant pathology, including cervical spine instability, clinically significant spinal cord compression or severe heart disease (list not exhaustive) capable of interfering with participation in the trial or with the tolerance according to the investigator.</li> </ul>
--	--

Det primære endepunktet i MOR-004 studien var bedring på 6MWT målt fra baseline og til uke 24. Endepunktet måler bevegelse/utholdenhet. Ved baseline kunne pasientene gå gjennomsnittlig 204-212 meter. Pasientene på elosulfase alfa gikk gjennomsnittlig 36,5 meter lengre, mens pasientene på placebo gikk 13,5 m lengre, etter 24 ukers oppfølging. Forskjellen var statistisk signifikant.

Tabell 5: Resultater fra 6MWT fra ITT populasjonen til MOR-004 studien. Kilde: BioMarin dokumentasjonspakke.

6-minute walk test (metres)	Placebo (N=59)	Elosulfase alfa 2.0mg/kg/week (N=58)	Difference
<b>Baseline</b>			
N	59	58	
Mean (SD)	211.9 (69.9)	203.9 (76.3)	
Median	228.9	216.5	
Min, Max	36.2, 312.2	42.4, 321.5	
<b>Week 24 change from baseline</b>			
N	59	57	
Mean (SD)	13.5 (50.6)	36.5(58.5)	22.5m (95% CI 2.9,43.1)
Median	9.9	20.0	
Min, Max	-99.2, 220.5	-57.8, 228.7	

Sekundære endepunkt var 3MSCT (evne til å gå i trapper) og KS målt i urin, endring målt fra baseline til uke 24 for begge endepunkt. Resultatene for elosulfase alfa terapeutisk dose på 3MSCT viste en svak, men ikke statistisk signifikant bedring i favør av elosulfase alfa. Behandling med elosulfase alfa gav en KS (urin) reduksjon på -12,6µg/mg ( $\pm 9,5$ ), sammenlignet med -2,8µg/mg ( $\pm 8,0$ ) for placebo. Reduksjonen i KS var raskt innsettende og vedvarende (4).

Andre utfallsmål i studien var bedring av lungefunksjon (FVC og FEV<sub>1</sub>), livskvalitet og vekst. Behandling med elosulfase alfa gav en liten numerisk bedring i FVC sammenlignet med placebo, mens endringen i FEV<sub>1</sub> var neglisjerbar. Det ble ikke vist statistisk signifikant endring av vekst eller på «self care», «caregiver assistance» og «mobilitets» domene av verktøyet MPS HAQ som måler eventuelle endringer i livskvalitet (4).

## MOR-005 studien

Siden MOR-005 studien er oppfølgingsstudien til MOR-004, inkluderte denne studien de samme pasientene (samme inklusjons- og eksklusjonskriter) som MOR-004 studien. Endepunktene er også lignende i MOR-004 og MOR-005. Av 175 pasienter inkludert i MOR-004 fortsatte 173 pasienter i MOR-005 (12). Det var 56 pasienter som fikk det anbefalte doseringsregimet med elosulfase alfa (QW-QW) i både MOR-004 og MOR-005 del 1 og del 2. De andre pasientene fikk ulike kombinasjoner av placebo og elosulfase alfa administrert med en annen hyppighet. I del 2 av MOR-005 fikk alle pasientene det anbefalte regimet med elosulfase alfa (QW-QW).

Tabell 6: Demografiske karakteristika ITT populasjonen av MOR-005 fordelt på behandlingsarmer. Kilde: (12).

Demographics	PBO-QOW <sup>a</sup> (n = 29)	PBO-QW <sup>a</sup> (n = 29)	QOW-QOW <sup>a</sup> (n = 59)	QW-QW <sup>a</sup> (n = 56)
<b>Age at Enrolment (years)</b>				
n	29	29	59	56
Mean (SD)	16.7 (13.66)	13.5 (8.50)	15.3 (10.79)	12.8 (8.01)
Median	11.1	11.9	12.0	10.6
Min , Max	5.0 , 57.4	5.0 , 33.2	5.0 , 49.1	5.0 , 41.9
<b>Age Group (years)</b>				
5 - 11	15 (51.7%)	15 (51.7%)	31 (52.5%)	32 (57.1%)
12 - 18	7 (24.1%)	7 (24.1%)	16 (27.1%)	16 (28.6%)
≥ 19	7 (24.1%)	7 (24.1%)	12 (20.3%)	8 (14.3%)
<b>Sex</b>				
Female	14 (48.3%)	18 (62.1%)	25 (42.4%)	30 (53.6%)
Male	15 (51.7%)	11 (37.9%)	34 (57.6%)	26 (46.4%)
<b>Race</b>				
Asian	4 (13.8%)	7 (24.1%)	15 (25.4%)	14 (25.0%)
Black or African American	0	0	2 (3.4%)	2 (3.6%)
White	25 (86.2%)	18 (62.1%)	35 (59.3%)	35 (62.5%)
Other	0	4 (13.8%)	7 (11.9%)	5 (8.9%)
<b>Ethnicity</b>				
Hispanic or Latino	4 (13.8%)	8 (27.6%)	16 (27.1%)	9 (16.1%)
Not Hispanic or Latino	25 (86.2%)	21 (72.4%)	43 (72.9%)	47 (83.9%)

<sup>a</sup> PBO-QOW, Placebo-BMN 110 2.0 mg/kg/qow; PBO-QW, Placebo-BMN 110 2.0 mg/kg/qw; QOW-QOW, BMN 110-BMN 110 2.0 mg/kg/qow; QW-QW, BMN 110-BMN 110 2.0 mg/kg/qw; SD, standard deviation  
Include patients who entered MOR-005 using MOR-004 baseline values

Tabell 7: Baseline karakteristika ITT populasjonen av MOR-005 fordelt på behandlingsarmer. Kilde: (12).

	PBO-QOW <sup>a</sup> (n = 29)	PBO-QW <sup>a</sup> (n = 29)	QOW-QOW <sup>a</sup> (n = 59)	QW-QW <sup>a</sup> (n = 56)
<b>6-Minute Walk Test (meters)</b>				
n	29	29	59	56
Mean (SD)	219.7 (74.22)	207.2 (64.87)	205.7 (81.19)	209.4 (71.80)
Median	239.5	217.2	218.0	218.7
Min , Max	36.2 , 309.9	93.0 , 312.2	47.1 , 319.6	56.3 , 321.5
<b>Walk Category</b>				
<= 200m	11 (37.9%)	11 (37.9%)	24 (40.7%)	21 (37.5%)
> 200m	18 (62.1%)	18 (62.1%)	35 (59.3%)	35 (62.5%)
Walking Aids Used <sup>b</sup>	5 (17.2%)	6 (20.7%)	16 (27.1%)	8 (14.3%)
<b>3-Minute Stair Climb Test (stairs/minute)</b>				
n	29	29	59	56
Mean (SD)	33.1 (15.60)	26.9 (12.08)	27.1 (15.80)	30.1 (16.24)
Median	33.0	29.0	25.5	30.7
Min , Max	0.0 , 59.0	0.0 , 50.0	0.0 , 66.8	0.0 , 71.9
<b>Normalized Urine KS<sup>c</sup> (ug/mg)</b>				
n	28	29	59	56
Mean (SD)	22.7 (15.27)	28.5 (14.89)	28.6 (21.17)	27.2 (14.22)
Median	25.0	30.3	27.4	25.0
Min , Max	3.1 , 50.5	2.5 , 52.8	2.4 , 117.3	2.1 , 59.0
<b>Age at the Time of MPS IVA Diagnosis (years)</b>				
n	29	29	59	56
Mean (SD)	5.9 (5.79)	6.9 (7.20)	7.5 (8.43)	6.8 (7.18)
Median	3.9	4.4	5.2	4.3
Min , Max	1.2 , 31.2	1.6 , 31.3	-0.3 , 48.2	0.1 , 37.4
<b>Time since MPS IVA Diagnosis (years)</b>				
n	29	29	59	56
Mean (SD)	10.8 (11.25)	6.7 (7.35)	7.8 (7.59)	6.0 (5.78)
Median	6.1	3.5	5.5	4.6
Min , Max	0.0 , 37.7	0.3 , 27.4	0.2 , 32.0	0.2 , 26.0
<b>Height Percentile Groups</b>				
< 3rd percentile	26 (89.7%)	27 (93.1%)	52 (88.1%)	54 (96.4%)
≥ 3rd to < 10th percentile	3 (10.3%)	1 (3.4%)	2 (3.4%)	0
≥ 10th to < 25th percentile	0	0	0	0
≥ 25th to < 50th percentile	0	0	0	0
≥ 50th percentile	0	0	1 (1.7%)	0
Baseline height not available	0	1 (3.4%)	4 (6.8%)	2 (3.6%)

<sup>a</sup> PBO-QOW, Placebo-BMN 110 2.0 mg/kg/qow; PBO-QW, Placebo-BMN 110 2.0 mg/kg/qw; QOW-QOW, BMN 110-BMN 110 2.0 mg/kg/qow; QW-QW, BMN 110-BMN 110 2.0 mg/kg/qw  
SD, standard deviation

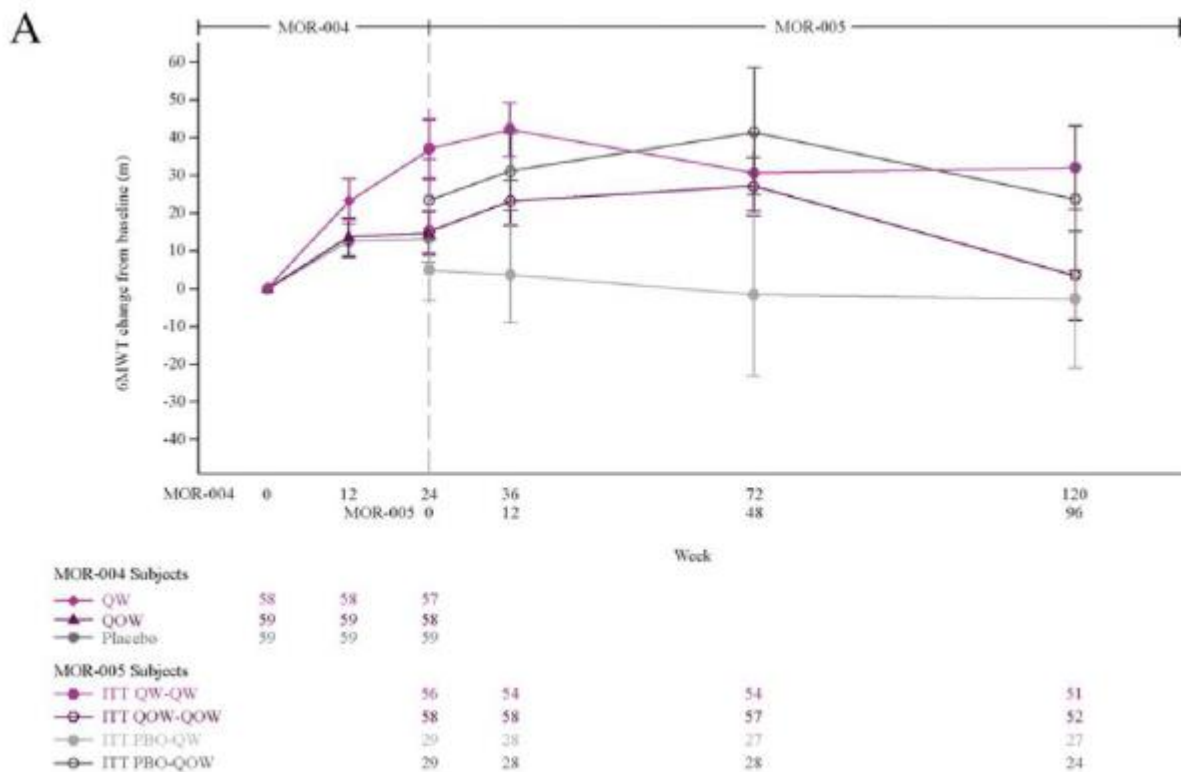
<sup>b</sup> walking aids used in 6MWT include crutches, walker/walking frame and cane/walking stick.

<sup>c</sup> urine KS (keratan sulfate) is calculated as urine keratan sulfate divided by urine creatinine.

Include patients who entered MOR-005 using MOR-004 baseline values.

Legemiddelverket vurderer at QW-QW gruppen (ukentlig dosering, anbefalt dose i preparatomtalen) er mest relevant for klinisk praksis. For de 56 pasientene som hele tiden fikk anbefalt dose av elosulfase alfa (QW-QW gruppen), vurderte EMA at man kunne se en forbedring på motorisk funksjon målt ved 6MWT frem til uke 48, men at langtidsdata deretter antyder at effekten avtar hos yngre pasienter (12). Figuren under viser resultater for alle pasienter (ITT) uavhengig av alder.





Figur 2: Gjennomsnittlig endring i 6MWT i ITT populasjonen MOR-004/MOR-005. Kilde: (12).

### Vurdering av effekt

Sammenlignet med naturlig sykdomsforløp vurderer EMA at det basert på foreliggende studiedata kan se ut som at elosulfase alfa i tillegg til å gi en nedgang i målte nivåer av KS i urin, også kan gi en bedring av lungefunksjon, utholdenhet og evne til å ta vare på seg selv i hverdagen, men at det er vanskelig å dra sikre konklusjoner grunnet MOR-005 studiens enarmede design (12).

EMA vurderte også at forbedret utholdenhet og lungekapasitet kun korrelerer svakt med målt livskvalitet, og at disse resultatene ikke kan overføres til noen klar bedring av livskvalitet (12).

MOR-004/MOR-005 studien inkluderte ikke barn under fem års alder. I en studie (Doherty et al 2019) ble tverrsnitt (baseline) data med oppfølging på høyde og vekt for 128 pasienter med MPS IVA, og vekstkurver ved elosulfase alfa-behandlet og ubehandlet sykdom ble sammenlignet. I studien var det 67 pasienter som mottok elosulfase alfa 2 mg/kg og 61 pasienter mottok ikke behandling. 12 pasienter startet på behandling med elosulfase alfa før fem års alder, og mottok behandling i minimum to år. Behandlede og ubehandlede pasienter med alvorlig fenotype nådde sin slutthøyde ved 10 års alder. Pasienter behandlet med elosulfase alfa viste, slik som hos ubehandlede pasienter, redusert pubertal vekstspurt, til tross for at behandlingen begynte før fem års alder. Resultatene fra studien viste ikke at elosulfase alfa har effekt på å korrigere abnormal vekst ved MPS IVA. Det var ikke signifikant endring sammenlignet med vekstkurvene for ubehandlede pasienter ved noen alder (14).

I en review artikkel av Sawamoto et al fra 2020 (10) er det gjort en samlet vurdering av elosulfase alfa ved MPS IVA. Her oppsummeres det at resultatene fra MOR-004 over en kort periode viser at elosulfase alfa tolereres godt og forbedrer pasientenes utholdenhet, stabiliserer lungefunksjon målt ved FVC og FEV<sub>1</sub>, samt venstre ventrikkel masse indeks. Resultatene fra MOR-004 viser at nivåene av KS avtok signifikant i urin, men at nivåene målt i blod ikke avtok sammenlignet med ubehandlede pasienter (15).

I henhold til publisert litteratur er det ingen bevis for at elosulfase alfa påvirker benlesjoner og påfølgende skjelettdysplasi hos pasientene med MPS IVA (10). Luftveisobstruksjon hos pasienter med MPS IVA skyldes både skjelettforandringene med anatomiske endringer i brystkasse, hals og nakke, samt avleiringer av sukkerforbindelsene GAG i bløtvev i luftveiene. Dersom eksogen tilførsel av enzymer i liten eller ingen grad påvirker skjelettforandringene, vil pasientene kunne ha respirasjonsproblemer selv om de lokale avleiringene av GAG i lungenes bløtvev reduseres. I artikkelen av Sawamoto (10) beskrives det også at elosulfase alfa ved MPS IVA har liten påvirkning på obstruksjonen av luftveier, og dette forklares med at behandlingen har liten effekt på bein og brus, og dysplasi i skjelettet. Pasienter behandlet med elosulfase alfa har heller ikke vist signifikant økning i vekst ved noen alder sammenlignet med naturlig forløp, og frekvensen av ortopedisk kirurgi har ikke blitt redusert som følge av behandlingen. En kliniker Legemiddelverket har konferert med påpeker at dette kun gjelder for en kort observasjonsperiode, og at det er vanskelig å si hvordan frekvensen av ortopedisk kirurgi påvirkes over lengre tid. I publikasjonen av Hendriksz et al (16), som presenterer data for lungefunksjon fra MOR-005, beskrives det at elosulfase alfa er assosiert med forbedringer i respirasjonsfunksjon.

I England har elosulfase alfa vært tilgjengelig for pasienter med MPS IVA via en Managed Access Agreement (MAA) avtale siden 2015 (17). Data fra 55 pasienter behandlet via MAA viser etter en gjennomsnittlig oppfølgingstid på 4,9 år at avstanden pasientene i snitt kan gå i løpet av 6 minutter (6MWT) har økt fra 217 meter ved baseline til 244 meter, og at stabilisering eller forbedring av gangfunksjon var sett uavhengig av hvor gamle pasientene var ved oppstart av behandling eller hvor lenge de hadde mottatt behandling. Det ble også sett bedring av lungefunksjon målt ved FEV<sub>1</sub> og FVC, samt pasientrapporterte utfallsmål knyttet til livskvalitet. Real world data fra det engelske MAA programmet vurderes å bekrefte resultater fra kliniske studier (17).

### **TLVs metodevurdering**

Tannvårds- och Läke-medelsförmånsverket (TLV) i Sverige gjorde en metodevurdering i 2020 (18), med en kostnad-per-QALY analyse av elosulfase alfa versus BSC. Metodevurderingen er basert på dokumentasjon sendt inn av BioMarin, og tar utgangspunkt i pasientkarakteristika og langtidsresultater fra MOR-001 (naturlig forløp) og MOR-005 studien (elosulfase alfa). Analysen tar høyde for at pasienter vil øke i vekt og dermed kreve større doser ettersom de vokser til.

TLV gjorde flere scenarioanalyser. Under vises først resultatene for en analyse hvor det er modellert at pasientene startet behandling ved en gjennomsnittsalder på 18 år og ved progrediert sykdom, og deretter en analyse hvor det er modellert at behandlingen startes ved tre års alder.

Ved beregning av IKER ble det benyttet en pris per hetteglass på 7 885 svenske kroner uten mva. Dette tilsvarer om lag 7 700 norske kroner med dagens kurs per oktober 2021. Norsk legemiddelpris (før en

eventuell rabatt) er til sammenligning noe høyere, med 8 423,52 NOK (maks AUP uten mva). Dette betyr at en tilsvarende IKER (uten en eventuell rabatt) i norske kroner vil være noe høyere enn tilsvarende i svenske kroner, dersom man antar at utgiftene for BSC er sammenlignbare i Norge og i Sverige.

Tabell 8: Resultat fra TLV sin analyse hvor pasientene hadde progrediert sykdom og en gjennomsnittsalder på 18 år ved behandlingsstart. Kilde: (18).

	Vimizim	Standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	152 389 029 kr	-	152 389 029 kr
Övriga sjukvårdskostnader	7 717 882 kr	2 792 253 kr	4 925 629 kr
Kostnader, totalt	160 106 910 kr	2 792 253 kr	157 314 657 kr
Levnadsår	25,48	16,21	9,27
QALYs	18,43	7,54	10,88
<b>Kostnader per vunnet QALY</b>			<b>14 453 075 kr</b>

Tabell 9: Resultat fra TLV sin analyse hvor pasientene var tre år ved behandlingsstart. Kilde: (18).

	Vimizim	Standardbehandling	Skillnad
Läkemedelskostnad	155 104 031 kr	-	164 094 394 kr
Övriga sjukvårdskostnader	8 990 363 kr	2 974 553 kr	6 015 810 kr
Kostnader, totalt	164 094 394 kr	2 974 553 kr	161 119 841 kr
Levnadsår	29,83	20,81	9,20
QALYs	25,43	12,85	12,58
<b>Kostnader per vunnet QALY</b>			<b>12 803 032 kr</b>

Legemiddelverket mener at resultatene fra TLV sin helseøkonomiske analyse i dette tilfellet kan være relevante for norske forhold. Sverige har et helsevesen som Norge kan sammenligne seg med, og i tillegg vurderer Legemiddelverket at det er rimelig å anta at den svenske og norske MPS IVA populasjonen er sammenlignbare med hensyn på prognostiske pasientkarakteristika. TLV utfører i hovedsak sine helseøkonomiske analyser på samme måte som Legemiddelverket, men det er benyttet en diskonteringsrate på tre prosent for kostnader og effekt i den svenske analysen, mens norske retningslinjer angir at man skal benytte en diskonteringsrate på fire prosent per år de første 40 år, tre prosent i år 40-74 og deretter to prosent. Med en høyere diskonteringsrate vil den norske IKERen trolig være noe høyere enn den som er beregnet av TLV, men vi har ikke mulighet til å vurdere i hvor stor grad diskonteringsraten i dette tilfellet påvirker IKER.

Om man skal ta stilling til kostnadseffektiviteten ved å starte behandling med elosulfase alfa for nye pasienter i norsk klinisk praksis, er det scenarioet fra Tabell 9 med pasienter som starter behandling ved tre års alder som er mest relevant for norsk klinisk praksis. Dette forutsetter at pasienter blir diagnostisert når de er barn. I den svenske analysen antas det at pasientene begynner behandlingen før symptomer utvikles og at pasientene kan sies å være symptomfrie ved behandlingsstart. Dette er antagelig en pragmatisk forenkling ettersom diagnosen per i dag stilles basert på symptomer som i noe grad er utviklet. I TLVs scenario vinner pasientene 12,6 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) ved å behandles med elosulfase alfa (i kombinasjon med BSC) sammenlignet med BSC alene. TLV har beregnet en IKER på 12,8

millioner svenske kroner for disse pasientene, det betyr at merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår er 12,8 millioner svenske kroner. Med norsk kronekurs vil IKER bli omtrent 12,5 millioner NOK. BioMarin leverte også sitt eget grunnsenario til TLV med en IKER på 10,7 millioner svenske kroner, så firma og TLV har begge beregnet at IKER er svært høy.

En kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med påpeker at flere norske pasienter med milde eller atypiske symptomer har blitt diagnostisert i voksen alder. Dette tilsier at TLVs analyse hvor pasientene hadde progrediert sykdom og en gjennomsnittsalder på 18 år ved behandlingsstart også kan være relevant for norsk klinisk praksis. I dette scenariet har TLV beregnet en IKER på 14,5 millioner svenske kroner per QALY, tilsvarende 14,2 millioner NOK/QALY.

TLV har vurdert at usikkerheten i det helseøkonomiske underlaget fra BioMarin var veldig stor. Dette skyldes at det er usikkert hvor stor effekt man kan anta av behandlingen, og at man var usikker på i hvor stor grad studiepopulasjonen samsvarte med den svenske pasientpopulasjonen (bl.a. var samtlige inkluderte pasienter i MOR-005 studien eldre enn fem år). Det var også usikkerhet knyttet til livskvalitet forbundet med symptomfrihet og livskvalitet ved svært stor symptombyrde. Begrunnelsen for disse vurderingen kan leses i detalj i TLV sin rapport (18).

En kliniker Legemiddelverket har konferert mener det vil være noe usikkerhet rundt en del av de antagelsene som er lagt til grunn for TLV sin analyse, bl.a. ser det ut til nyttevektene (EQ-5D, måler helserelatert livskvalitet) for pasienter i rullestol er lave, og klinikerer minner om at pasienter i rullestol kan ha god livskvalitet.

Legemiddelverket erkjenner også at det er usikkerhet rundt hva den nøyaktige kostnad/nytte brøken er i TLV sin analyse, men mener likevel det er relevant å se hen til TLV sine beregninger og vurderinger rundt kostnad/nytte forholdet. Både firmas egen beregning av IKER, samt TLV sin beregning for behandlingsstart ved tre års alder, viser en svært høy kostnad sammenlignet med gevinsten man oppnår ved behandling.

### **Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand**

Prioriteringsmeldingen sier at det ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak (1, 2). Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Disse er som følger:

- *Særskilt liten pasientgruppe:*
  - c) mindre enn ca 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel (prevalens på verdensbasis).
  - d) mindre enn ca 50 pasienter i Norge per legemiddel (steady state prevalens i Norge).
- *Svært alvorlig tilstand:* alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca. 30 tapte gode leveår.
- *Stor forventet nytte av legemiddel:* forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Legemiddelverket vurderer at behandlingen med elosulfase alfa trolig oppfyller de tre veiledende kriteriene. Det er ikke beregnet alvorlighet ved absolutt prognosetap i denne saken, men det er kjent at

de sykeste pasientene med MPS IVA dør ved 30 års alder samt at symptombelastningen er stor og kan gi redusert livskvalitet. TLV har beregnet at nytten av elosulfase alfa er mer enn to vunnet QALYs. Antallet pasienter med MPS IVA i Norge er om lag 20. Elosulfase alfa har ingen andre godkjente bruksområder enn MPS IVA som vurderes i denne metodevurdering.

### **Erfaringer med elosulfase alfa fra norsk klinisk praksis**

I dette avsnittet presenteres erfaringer fra norske spesialister som har behandlet pasienter med elosulfase alfa, samt annen støttebehandling ved MPS IVA.

#### Hvilke pasienter mottar behandling med elosulfase alfa i norsk klinisk praksis i dag:

Behandlingen med elosulfase alfa har vært startet hos både barn og voksne. Som tidligere beskrevet har HELFO og klinikere som Legemiddelverket har konferert oppgitt at det *ikke* har vært benyttet andre formelle kriterier for å starte med elosulfase alfa enn at pasientene har MPS IVA og symptomer på sykdommen, et sett av baseline verdier (for noen pasienter), samt antatt nytte av behandlingen.

#### Vurderinger rundt oppstart, fortsatt behandling og avslutning av behandling med elosulfase alfa per i dag:

Behandlingen er tidkrevende for pasienten. Ikke alle norske pasienter har ønsket å starte behandling med elosulfase alfa, noen pasienter har minimale symptomer og har ikke sett behov for behandling. Andre pasienter har ønsket dette behandlingstilbudet. Hvor systematisk man har vurdert og fulgt opp funksjonstap før og etter behandlingsstart har trolig variert i klinisk praksis. Noen av pasientene har hatt progressivt funksjonstap forut for oppstart. Noen av pasientene har i tillegg hatt sykdom/symptombelastning som ikke har vært relatert til MPS IVA, og dette kan ha bidratt til forverret total-fungering. Det er og vil være viktig å gjøre en individuell vurdering basert på pasient- og sykdoms karakteristika mht. om behandling er indisert og skal startes eller ikke.

En kliniker som har behandlet noen av de norske pasientene sier at det ikke har vært gjort systematiske undersøkelser av gangfunksjon eller KS-utskillelse til urin hos pasienter hvor man har videreført behandlingen. Videreføring av behandling har basert seg på pasientenes subjektive opplevelse av nytte og forbedring av symptomer.

For noen pasienter ble behandlingen avsluttet i voksen alder. Avgjørelse om behandlingsslutt har vært besluttet av medisinsk direktør ved OUS, som har besluttet å følge råd fra nevrologisk avdeling om å avslutte behandlingen. Sistnevnte har lagt fram individuelle vurderinger som har vært basert på: 1) nytte hos pasienten; 2) kostnader; og 3) en vurdering av nytte, målt opp mot kostnaden. Evidensgrunnlaget for nytte hos pasienten har vært basert på litteratur og/eller observert nytte.

Det er ønsket fra deler av fagmiljøet at det etableres start- og stoppkriterier som favner bredere enn nytte/risikovurderingen som gjøres for den enkelte pasient, dvs. man ønsker kriterier som sier noe om hvordan behandlingen med elosulfase alfa (som er svært kostbar) skal prioriteres i helsetjenesten.

#### Opplevd klinisk nytte av elosulfase alfa:

Pasienter som mottar eller har mottatt elosulfase alfa rapporterer selv at de opplever å få god nytte av behandlingen, i form av mindre smerter, mer energi, bedre mobilitet, bedre arbeidsevne og livskvalitet.

Dette har ikke vært systematisk målt før og etter oppstart av behandling, men er stort sett pasientenes egen opplevelse. Effekt har blitt målt mer systematisk hos barn enn hos de voksne pasientene.

Pasienter som har blitt tatt av behandling har blitt fulgt tett under og etter seponering. For disse pasientene har det vært dokumentert reduksjon i gangfunksjon, mer smerter (spesielt i store ledd), dårligere selvrappportert livskvalitet, samt fall i jobb- og ADL-funksjon<sup>2</sup>. En kliniker sier at en pasient som ble tatt av behandling senere har fått en komplikasjon som krever kirurgi, men det er vanskelig å si om dette skyldes at behandlingen ble seponert eller ikke.

En kliniker beskriver å ha en (subjektiv) oppfatning av at det har vært nytte av behandling med elosulfase alfa, men at det er vanskelig å vurdere hvordan sykdomsforløpet hadde vært uten behandling.

En kliniker Legemiddelverket har konferert med sier at man så langt ikke har sett klare tegn til at behandling med elosulfase alfa har hatt betydning for hjerte-lunge-funksjon eller endret behovene for skjelett- og leddkirurgi; det siste har vært vanskelig å vurdere, fordi disse pasientene allerede hadde etablert ledd-skjelettpatologi da de startet opp med behandlingen.

#### Behandlingsmål ved MPS IVA:

Ifølge klinikere vil relevante behandlingsmål ved sykdommen være å forhindre fatale komplikasjoner knyttet til hjerte- eller lungefunksjon, bedre leddfunksjon, oppnå bedre lengdevekst/slutthøyde, redusere behovet for kirurgiske inngrep, bedre mobilitet og ADL-funksjon, samt bedre funksjon i øvrige organer med symptomer.

Endepunkter som 6MWT og 3MSCT, samt KS mål i urin vurderes av klinikerne som mindre relevante for klinisk praksis, ettersom dette er mer indirekte mål på de faktorene man ønsker å måle. Det er ingen klar korrelasjon mellom biomarkøren KS målt i urin og kliniske effekter. En del pasienter har også normale verdier av KS før behandling med elosulfase alfa til tross for at de har behandlingstrengende symptomer på sykdommen.

#### Behandlingsmål ved MPS IVA – elosulfase alfa:

Klinikerne har også, på forespørsel fra Legemiddelverket, kommet med en vurdering av hvorvidt elosulfase alfa, etter deres erfaring og kjennskap til litteraturen på området, kan sies å ha effekt på det som regnes som relevante behandlingsmål:

- Forhindre fatale komplikasjoner knyttet til enten **hjerte- eller lungeaffeksjon**, eller vertebrogen påvirkning av vitale nevrologiske strukturer. Sistnevnte mål handler primært om bedre bein- og leddhelse, men vil indirekte påvirke hjerte eller lunger (spesielt grunnet påvirkning av toraks-konfigurasjon, skoliose mv.). Når det gjelder hjerte-lunge-funksjon så vil det også ha betydning i

---

<sup>2</sup> Dagliglivets aktiviteter (også betegnet ADL etter engelsk activities of daily living) er et begrep som brukes innen helsevesenet. Dagliglivets aktiviteter kan defineres som gjøremål vi til daglig utfører, som for eksempel av- og påkledning, matlaging, spising, holde orden på personlige eiendeler og personlig hygiene.

hvilken grad myokard og ledningsapparat, og lungevevet, affiseres direkte av enzymmangelen ved MPS IVA. For mange vil dårlig bein- og leddhelse altså være en viktig faktor, men det er også mulig at (noen) pasienter får direkte svekkelse av hjerte og lunge som følge av enzymdefekten, og at behandling med elosulfase alfa kan virke positivt inn på denne direkte svekkelsen.

- Oppnå **bedre lengdevekst/slutthøyde**. MPS IVA er en systemsykdom som affiserer så å si alle vev, unntatt nervevev. Man oppfatter i klinikken at det er affeksjon av bein- og bruskvev, og spesielt leddrelaterte strukturer, som har størst betydning for de kliniske symptomene og den indirekte påvirkningen av viktige organer som CNS, hjerte og lunger. Ifølge litteraturen (10) har elosulfase alfa dårlig penetrasjon til og effekt i beinvev, og liten påvirkningsevne på ferdig utviklet/utvokst, men dysmorf og dysfunksjonell, skjelett- og leddstruktur.
- **Bedre leddfunksjon**. Klinikere mener at den mest åpenbare effekten av elosulfase alfa, som også er vist i studier, er bedring av smerter og mobilitet. Klinikere vurderer, basert på hvordan de har tolket informasjon fra egne pasienter, at smerter og nedsatt mobilitet i størst grad handler om ledd-funksjon. Klinikere er ikke kjent med hva som kan være en forklaring på at elosulfase alfa har effekt på smerter og mobilitet, og sier at det ikke er alt rundt årsaken til leddysfunksjon ved MPS IVA som er kjent.
- Det er et mål å **redusere behovet for kirurgiske inngrep mot skjelett og ledd** mest mulig; både fordi det er et generelt mål å unngå unødvendig kirurgi, men også fordi kirurgi hos MPS IVA-pasienter erfaringsmessig kan gi alvorlige komplikasjoner. Dette blir spesielt vanskelig å vurdere for pasienter som starter behandling i voksen alder, der framtidig behov for skjelett- og leddkirurgi trolig i stor grad er bestemt av degenerative prosesser og dysmorphe strukturer som har startet lenge før behandlingen startet, og som det er usikkert om behandlingen kan modifisere.

En kliniker beskriver at det er vanskelig å si om elosulfase alfa kan overflødiggjøre kirurgi, eller om det bare utsetter tiden fram til kirurgi noe. Denne klinikerens beskrivelse videre at det også er usikkert om det er best for pasienten å opereres tidlig i livet heller enn sent. Ett argument for det første kunne være at pasientene tåler operasjoner dårligere jo eldre og mer påvirket de er, og at alvorlige komplikasjoner ved kirurgi kunne tenkes å øke med alder. Et annet poeng klinikerens framhever er at ortopedisk kirurgi i en del tilfeller kan gi dramatisk bedring av funksjon og symptomer. Spørsmålet er da om det å utsette kirurgi på grunn av en viss effekt av elosulfase alfa, egentlig er til fordel for pasienten. Dette er vanskelige spørsmål som ikke har noen endelige svar eller konklusjoner per i dag.

- **Bedre mobilitet og ADL-funksjoner**, slik at pasientene kan leve mer normale liv, trenge mindre tilrettelegging, kunne delta i yrkes- og familieliv. Det er dette studiene har vist som effekt av elosulfase alfa. Erfaringen fra seponering av elosulfase alfa kunne tyde på at dette er en reell effekt av elosulfase alfa, som kommer til syne i form av funksjonsfall når elosulfase alfa tas bort.
- **Redusere smerter, bedre livskvalitet**. Det er vist effekt av elosulfase alfa på disse endepunktene i kliniske studier, og man har også erfart fra norsk klinisk praksis at å seponere elosulfase alfa påvirket disse endepunktene negativt.

- **Bedre funksjon i andre øvrige organer**, for eksempel cornea i øyet, der enzymdefekten ved Morquio syndrom gjør seg gjeldende. Det er uklart hvilken effekt elosulfase alfa har i en del annet vev.

#### Behandlingsmål ved MPS IVA – annen støttebehandling:

Som en kommentar til i hvilken grad elosulfase alfa har effekt på behandlingsmålene som skissert over, påpeker den ene kliniker at en del av disse målene kan nås på flere måter enn ved enzymerstatningsterapi. Optimalisert støttebehandling (BSC) som fysioterapi og annen trening samt tilretteleggingstiltak vil kunne ha vesentlig effekt på både smerte/livskvalitet og mobilitet og ADL-funksjoner. Denne erfaringen har man ikke bare fra MPS IVA, men også fra en lang rekke andre genetiske og degenerative nevrologiske tilstander.

Tilsvarende som ved fysioterapi, kan også målrettet kirurgi ha effekt på en del av behandlingsmålene. En del av pasientene vil (mest sannsynlig) trenge kirurgi før eller senere, uavhengig av om de mottar elosulfase alfa eller ikke. Det vil i kommende år fortsatt være viktig å fokusere på å optimalisere kirurgi hos denne pasientgruppen.

#### **Start- og stoppkriterier**

EMA har, basert på nytte/risikovurderingen av elosulfase alfa, vurdert at det i markedsføringstillatelsen ikke var hensiktsmessig å sette stoppkriterier på gruppenivå (12). De internasjonale evidens- og konsensusbaserte retningslinjene for behandling av MPS IVA (5), beskriver at livslang behandling med elosulfase alfa må vurderes på individnivå ettersom nytten av behandlingen ikke nødvendigvis er konsistent på tvers av alle pasientene, og at det kan være subpopulasjoner av pasienter hvor nytte-risiko forholdet versus kostnadseffektivitet vil være mer usikker, bl.a. hos pasienter med mindre alvorlige fenotyper av sykdommen.

NICE har innført start- og stoppkriterier i klinisk praksis (19), disse er som følger:



Tabell 10 Kriterier i det engelske MAA programmet for elosulfase alfa. Kilde: (17).

---

#### Clinical criteria

Treatment-naïve patients: criteria following the first year of treatment

- Improvement in 6MWT distance or the timed 25-foot (7.6 m) walk (T25FW) of  $\geq 10\%$  over baseline<sup>a</sup> or stabilisation after 10% improvement<sup>b</sup>
- Improvement in FVC or FEV<sub>1</sub> of  $\geq 5\%$  over baseline or stabilisation after 1 year
- Decline in LVEF of  $< 10\%$  from baseline
- Decline of uKS of  $\geq 20\%$  from baseline (and stabilised)

Ex-trial patients or patients receiving treatment for over 12 months

- 6MWT or T25FW remains  $\geq 5\%$  above the baseline value at the start of treatment
- FVC and FEV<sub>1</sub> remain  $\geq 2\%$  above the baseline value at the start of treatment
- uKS levels remain reduced  $\geq 20\%$  from baseline
- Decline in LVEF of  $< 10\%$  from baseline

**PRO criteria** (same for treatment-naïve and ex-trial patients):

- No adverse change in numerical value<sup>c</sup> of two out of three of the following:
    - EQ-5D-5L score OR MPS-HAQ Caregiver Burden score
    - Beck Depression Score ( $\geq 13$  years)
    - APPT/BPI pain severity score (depending on age)
- 

6MWT 6-min walk test, APPT adolescent pediatric pain tool, BPI Brief Pain Inventory, EQ-5D-5L EuroQol 5 dimensions, 5 levels, FEV<sub>1</sub> forced expiratory volume in 1 s, FVC forced vital capacity, LVEF left ventricular ejection fraction, MPS-HAQ MPS Health Assessment Questionnaire, PRO patient-reported outcome, uKS urinary keratan sulphate

<sup>a</sup> As measured at the annual assessment

<sup>b</sup> 6MWT distance initially increased by 10% or more versus baseline, and then remained at least 5% above the baseline value at the start of treatment

<sup>c</sup> The MAA agreement did not specify how adverse change was defined for each instrument. Patients were assessed on a case-by-case basis where no adverse change means absolute scores remain stable (within the same category) or improve

Kriteriene kan leses i fulltekst i NICE guideline for bruk av elosulfase alfa. De fullstendige kriteriene nyanserer bl.a. hvordan målinger skal gjøres for pasienter yngre eller eldre enn fem år (19).

En kliniker Legemiddelverket har konferert med er ikke sikker på om NICE sine stoppkriterier er så vellykket. Av 55 pasienter behandlet via MAA (med en oppfølgingstid på gjennomsnittlig 4,9 år), var det bare én pasient som avsluttet behandling fordi pasienten ikke oppfylte NICE-kriteriene for videreføring av behandling (17). Ifølge klinikerens kan dette enten bety at nesten alle pasienter har opplevd (stor nok) nytte av legemidlet, eller at kriteriene ikke er bra nok definert og ikke egnet til å skille mellom pasienter med god respons og de med dårlig respons som burde tas av behandling. Sistnevnte stemmer bedre med klinikerens eget inntrykk, i hvert fall når det gjelder voksne pasienter.

### 3. ØKONOMISK ANALYSE

#### LEGEMIDDELKOSTNADER

Et hetteglass elosulfase alfa inneholder 5 mg av enzymet og koster 8 423,52 NOK (maks AUP uten mva.). Med konfidensiell rabattert pris (LIS AUP uten mva.) koster ett hetteglass [REDACTED] NOK. Doseringen er avhengig av pasientens kroppsvekt, noe som påvirker legemiddelkostnadene i stor grad. Anbefalt dose er 2 mg/kg kroppsvekt administrert 1 gang ukentlig.

Pasienter med MPS IVA veier mindre enn normalbefolkningen på grunn av sykdommen. BioMarin har sendt inn upubliserte data fra pasienter som er behandlet med elosulfase alfa i et «Early Access Program» i England, med oppfølgingsdata opptil 10 år for noen pasienter. Resultatene viser at pasienter < 18 år har en gjennomsnittlig kroppsvekt som øker med alderen, og ligger mellom ca. 20 og 30 kg. Gjennomsnittlig kroppsvekt hos pasienter > 18 år holder seg relativt stabil over tid, og ligger mellom ca. 35 og 40 kg (kilde: BioMarin). MPS IVA registeret (8) har rapportert at gjennomsnittlig vekt hos menn og kvinner over 18 år var henholdsvis  $43,0 \pm 18,0$  kg og  $36,7 \pm 14,5$  kg.

Tabellen under viser legemiddelkostnadene til elosulfase alfa fordelt etter kroppsvekt. Beregnet antall hetteglass rundes av oppover til nærmeste hele hetteglass.

Legemiddelverket vil påpeke at det kan være stor spredning i vekt hos norske pasienter, og at spredningen strekker seg opp til 70 kg, basert på klinikerinnspill.

Tabell 11: Legemiddelkostnader elosulfase alfa (Vimizim) fordelt etter kroppsvekt. Oppgitt i NOK med maks AUP pris uten mva og LIS AUP uten mva.

Kroppsvekt	Antall hetteglass per uke	Legemiddelkostnad (maks AUP uten mva)		Legemiddelkostnad (LIS AUP uten mva)	
		Per uke	Per år	Per uke	Per år
10 kg	4	33 694	1 758 109	[REDACTED]	[REDACTED]
20 kg	8	67 388	3 516 218	[REDACTED]	[REDACTED]
30 kg	12	101 082	5 274 327	[REDACTED]	[REDACTED]
40 kg	16	134 776	7 032 436	[REDACTED]	[REDACTED]
50 kg	20	168 470	8 790 545	[REDACTED]	[REDACTED]
60 kg	24	202 164	10 548 654	[REDACTED]	[REDACTED]
70 kg	28	235 859	12 306 763	[REDACTED]	[REDACTED]

#### ADMINISTRASJONSKOSTNADER

Elosulfase alfa gis som intravenøs infusjon av helsepersonell. Administrasjon hjemme hos pasienten under tilsyn av helsepersonell med relevant opplæring kan vurderes for pasienter som tåler infusjonene godt.

Ifølge BioMarin får 80 % av pasientene infusjonene hjemme, mens de øvrige pasientene får infusjonene poliklinisk på sykehuset.

Det totale infusjonsvolumet skal administreres i løpet av omtrent 4 timer. Dette resulterer i at administrasjonskostnaden på 3 039 NOK til poliklinisk administrasjon fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, som tar utgangspunkt i en infusjonstid mellom 30-60 minutter, sannsynligvis er underestimert.

Legemiddelverket velger å legge en administrasjonskostnad på 4 818 NOK per administrasjon til grunn, basert på TLV sin metodevurdering (18) og dagens valutakurs per juni 2021. Dette resulterer i en administrasjonskostnad på 251 396 NOK per år per pasient. Det er usikkerhet knyttet til dette estimatet, og det kan være overestimert om man tenker annerledes om hjemmebehandling i Norge enn i Sverige. Før finansieringsansvaret ble overført 01.02.2019 fikk de fleste norske pasientene behandling hjemme, men etter overføringen har sykehusene hatt ansvaret og dette kan ha medført endringer for hjemmebehandling.

### **KOSTNADER KNYTTET TIL BESTE STANDARDBEHANDLING (BSC)**

Elosulfase alfa skal gis i tillegg til BSC. BSC består av bl.a. kirurgiske inngrep, ortopedi, fysioterapi og behandling av bivirkninger og andre sykdomsrelaterte hendelser, dette kan bl.a. være infeksjoner, inflammasjoner/smerter og respirasjonsstøtte. Det kan også være aktuelt med utgifter til personlig assistent.

Det er ikke kjent hvordan utgiftene til BSC påvirkes i et langtidsperspektiv dersom elosulfase alfa gis i tillegg. Man kan se besparelser på kort sikt dersom behovet avtar grunnet at legemidlet har god effekt på symptomer ved sykdommen. Dersom pasientene har det samme sykdomsforløpet, men med senere progresjon ved behandling med elosulfase alfa, kan de totale utgiftene til BSC øke på lang sikt. Det kan også tenkes at BSC utgiftene påvirkes av når i sykdomsforløpet behandling med elosulfase alfa starter.

I TLV sin metodevurdering er det beskrevet enhetskostnader for en rekke behandlinger og inngrep, disse er basert på svenske DRG-koder som er i samme størrelsesorden som de norske (se Tabell 12 og Tabell 13). I TLV sin metodevurdering er det også beskrevet at det er vanskelig å validere/anta noe om hvor ofte (eller om) pasientene har behov for de ulike BSC-behandlingene ved sykdomsforløp hvor elosulfase alfa gis eller ikke gis i tillegg til BSC. I TLV sin metodevurdering er de akkumulerte utgiftene til BSC i et livstidsperspektiv imidlertid 5-6 millioner svenske kroner høyere hos pasienter som også mottar elosulfase alfa enn hos pasienter som kun mottar BSC, jfr Tabell 8 og Tabell 9 på side 26 i rapporten. Vi vil påpeke at TLV vurderer at det er usikkerhet knyttet til disse kostnadsestimatene da ressursbruken er basert på uttalelser fra kliniske eksperter og ikke på publiserte data. I TLV rapporten er det også beskrevet at de totale utgiftene til BSC gitt både alene eller sammen med elosulfase alfa er relativt små, sammenlignet med utgiftene knyttet til elosulfase alfa.

Tabell 12: Svenske kostnader for en rekke kirurgiske inngrep. Kostnadene er oppgitt per inngrep. Kilde: (18).

Kirurgiske inngrep	Enhetskostnad (SEK)
Steloperation	318 967 kr
Korrigerende av kobenthet	59 625 kr
Dekompressionskirurgi	70 017 kr
Höftkirurgi	143 782 kr
Nedre ländryggkirurgi	318 967 kr
Aortaklaffbyte	217 377 kr
Tonsillektomi	34 469 kr
Rörbehandling i örat	39 466 kr
Hornhinnetransplantation	24 361 kr
Kataraktkirurgi (grå starr)	38 558 kr
Gastrostomi	3 937 kr

Tabell 13: Svenske kostnader ved ulike behandlinger. Kilde: (18).

Vårdbesök	Beskrivning	Enhetskostnad (SEK)
Läkarbesök dagvård	Ett besök	1 641 kr
Arbetsterapeut	Besök hos arbetsterapeut	595 kr
Habilitering	Stöd och rådgivning till nærstående og patient med funksjonsnedsättning	1 190 kr
Intensivvård	Läkarbesök, akutmottagningen	3 906 kr
Läkarbesök för lungkomplikation	Läkarinsats på en lungmedicinsk enhet	2 485 kr
Neurolog	Läkarinsats på rehabiliteringsenhet	4 340 kr
Psykolog	Ett besök	1 190 kr
Fysioterapeut	Ett besök	615 kr
Rehabilitering	Ett besök till ett rehabiliteringscenter	2 744 kr
Endokrinolog	Läkarinsats öppenvård med spesialisering inom endokrinologi og metabola sjukdomar, DRG: L99O	3 975 kr
Kardiolog	Läkarbesök kardiolog	1 953 kr
Oftalmolog	En läkare med spesialistkompetens om ögonsjukdomar	3 488 kr
Specialist inom Otorhinolaryngologi	Specialist inom öron-näsa-hals.	2 385 kr
Psykriatiker	Läkarbesök psykiatri	3 924 kr
Ortopedi	Besök ortopedisk klinik	5 067 kr
Assisterad ventilation	Assisterad ventilation när lungfunksjonen är sämre än 0,1 mmol DRG: D21N	102 272 kr

## 4. BUDSJETTBEREGNINGER

### BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettkonsekvensene deles vanligvis i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten og andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette er fordi virkningen utover legemiddelkostnader og andre direkte behandlingskostnader ikke forventes å være av stor budsjettmessig betydning. I det øverste punktet listet over, tilfaller kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. I punkt to listet over er også administrasjonskostnader inkludert.

### Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Ifølge Frambu har om lag 20 pasienter MPS IVA i Norge (3). Data fra Reseptregisteret viser videre at 10-12 pasienter har hentet ut resept på Vimizim (elosulfase alfa) hvert år i løpet av de fire siste årene. I 2020 var det 11 pasienter (6). Det forventes av BioMarin at én ny pasient får diagnosen hvert annet år, og at alle nylig diagnostiserte pasienter starter behandling med elosulfase alfa. Ifølge BioMarin er denne insidensen basert på historiske data for Norge. Legemiddelverket antar med bakgrunn i tall fra Reseptregisteret og BioMarin sitt scenario, at 11 pasienter mottar behandling, med en økning på én ny pasient hvert annet år.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med elosulfase alfa og BSC i de første fem årene er presentert i Tabell 14. Dette gjelder for situasjonen der elosulfase alfa besluttes å tas i bruk for nye pasienter i tillegg til de pasientene som allerede står på behandling. Dersom behandling med elosulfase alfa ikke blir anbefalt for bruk, dvs. at eksisterende pasienter får fortsette med elosulfase alfa mens nye pasienter ikke får ta i bruk elosulfase alfa (utfasing), er antall pasienter som anslått i Tabell 15. Forenklet antar vi at ingen eksisterende pasienter avslutter behandlingen. År 1 er første fulle kalenderår etter beslutning om videre bruk.

Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med elosulfase alfa og BSC over den neste femårs-perioden – dersom elosulfase alfa tas i bruk av nye pasienter.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Elosulfase alfa	12	12	13	13	14
BSC (beste standard støttebehandling)	9	9	9	9	9

Tabell 15: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med elosulfase alfa og BSC over den neste femårs-perioden – dersom elosulfase alfa IKKE tas i bruk av nye pasienter.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Elosulfase alfa	11	11	11	11	11
BSC (beste standard støttebehandling)	10	10	11	11	12

## Estimat av legemiddelkostnader

- **Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten**

Ettersom elosulfase alfa allerede er i bruk, velger Legemiddelverket å presentere kostnader til legemidlet samt pasientantallet behandlet de siste fem årene, jfr Tabell 16. Gjennomsnittlig legemiddelutgift per (eksisterende) pasient i 2020 var om lag 5,3 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.).

*Tabell 16: Legemiddelutgifter for elosulfase alfa for 2016-2020. Maks AUP inkl. mva. De totale kostnadene for elosulfase alfa er hentet fra Farmalog og pasientantallet er hentet fra Reseptregisteret.*

	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Vimizim (elosulfase alfa)</b>	42 708 369	58 976 672	75 772 476	79 590 601	58 580 640
<b>Antall pasienter</b>	6	10	12	12	11

Forenklet antar vi at legemiddelutgiftene til eksisterende pasienter forblir det samme også for kommende år.

Legemiddelverket har i tillegg beregnet legemiddelutgifter per nye pasient. Anbefalt dose er 2 mg/kg kroppsvekt administrert 1 gang ukentlig<sup>3</sup>. Vi tar utgangspunkt i et scenario hvor elosulfase alfa blir innført for nylig diagnostiserte pasienter (barn). MOR-007 studien inkluderte barn < 5 år. Gjennomsnittsalder og -vekt ved baseline var henholdsvis 3,1 år og 13,9 kg. Vi legger til grunn en kroppsvekt på 13,9 kg i år 1, og en økning på 1 kg per år, dette fordi barn med MPS IVA årlig legger på seg mindre enn friske barn med normal utvikling. Beregnet antall hetteglass rundes av oppover til nærmeste hele hetteglass. Tabell 17 viser legemiddelkostnadene per pasient per år. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

*Tabell 17: Legemiddelutgifter for en ny pasient som følges i fem år og behandles med elosulfase alfa. Maks AUP inkl. mva. Beregningene tar utgangspunkt i at pasientene veier 13,9 kg ved behandlingsstart, og at vekten øker med 1 kg/år.*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Elosulfase alfa</b>	3 296 454	3 296 454	3 845 863	3 845 863	4 395 272

Budsjettkonsekvensene av bruk av antihistaminer med eller uten antipyretika før infusjonsstart av elosulfase alfa forventes ikke å være av stor budsjettmessig betydning, og har derfor ikke blitt inkludert i budsjettberegningene. Legemiddelverket har heller ikke tatt med andre legemiddelutgifter tilknyttet BSC i budsjettberegningene, ettersom disse er usikre.

Legemiddelverket vil påpeke at etterlevelsen av behandling med elosulfase alfa ikke alltid er optimal. Behandlingen er tidkrevende (med infusjoner hver uke), og ifølge en kliniker Legemiddelverket har vært i

<sup>3</sup> Hvert hetteglass på 5 ml inneholder 5 mg elosulfase alfa og koster 10 529,40 NOK per hetteglass (maks AUP inkl. mva).

kontakt med tilbringer en del av pasientene tid i utlandet og får derfor ikke behandling i perioder. Graden av behandlingsetterlevelse vil ha en innvirkning på legemiddelkostnadene til elosulfase alfa.

- **Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten**

Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten inkluderer administrasjonskostnader.

Legemiddelverket legger en administrasjonskostnad på 4 818 NOK per administrasjon til grunn, se kapittel 3 for mer informasjon. Tabellen under viser administrasjonskostnadene per pasient per år.

Tabell 18: Administrasjonskostnader per pasient for elosulfase alfa

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Vimizim (elosulfase alfa)</b>	251 396	251 396	251 396	251 396	251 396

## BUDSJETTKONSEKVENSER LEGEMIDDELKOSTNADER FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 19.

Tabell 19: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av elosulfase alfa ved aktuell indikasjon, dersom eksisterende pasienter fortsetter på behandlingen og nye pasienter kan starte behandling, versus dersom eksisterende pasienter fortsetter på behandlingen uten at nye pasienter kan starte behandling med elosulfase alfa

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Elosulfase alfa startes hos nye pasienter (og eksisterende pasienter fortsetter på behandlingen)	61 877 094	61 877 094	65 722 958	65 722 958	70 118 230
Elosulfase alfa startes ikke hos nye pasienter (og eksisterende pasienter fortsetter på behandlingen)	58 580 640	58 580 640	58 580 640	58 580 640	58 580 640
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>3 296 454</b>	<b>3 296 454</b>	<b>7 142 318</b>	<b>7 142 318</b>	<b>11 537 590</b>

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:**

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å fortsette behandling med elosulfase alfa hos pasienter som allerede står på behandlingen og i tillegg starte behandling hos nye pasienter, vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 11,5 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Salgstall for elosulfase alfa for perioden 2018 til 2020 viser en omsetning inkl. mva. på henholdsvis 76, 80 og 59 millioner NOK. Legemiddelverket vil understreke at dersom elosulfase alfa tas i bruk for nye pasienter, vil legemiddelkostnadene til eksisterende pasienter komme i tillegg. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk av nye pasienter, men eksisterende brukere får fortsette behandlingen sin, vil det resultere i en budsjettkonsekvens for legemiddelbudsjettet på 59 millioner NOK inkl. mva per år (dersom pasientenes vekt er stabil).

Legemiddelverket vil også påpeke at kroppsvekt er av stor betydning for budsjettkonsekvensene. Ved en kroppsvekt på 20 kg og 50 kg er legemiddelkostnadene henholdsvis 4 395 272 NOK og 10 988 181 NOK per pasient per år (maksimal AUP inkl. mva). Ifølge klinikerinnspill kan det være stor spredning i vekt hos norske pasienter, og at spredningen strekker seg opp til 70 kg. Det er usikkerhet knyttet til hvordan pasientens kroppsvekt endrer seg over tid hos pasienter som starter behandling med elosulfase alfa før sykdommen har hatt tid til å utvikle seg/progrediere.

## BUDSJETTKONSEKVENSER TOTALT FOR SPESIALISTHELSETJENESTEN

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt, og virkningene på administrasjonskostnadene. De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabellen under.

*Tabell 20: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten av elosulfase alfa ved aktuell indikasjon, dersom eksisterende pasienter fortsetter på behandlingen og nye pasienter kan starte behandling, versus dersom eksisterende pasienter fortsetter på behandlingen uten at nye pasienter kan starte behandling med elosulfase alfa*

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Legemidlet vi metodevurderer, eksisterende pasienter fortsetter og nye pasienter starter:</b>	<b>64 893 850</b>	<b>64 893 850</b>	<b>68 991 111</b>	<b>68 991 111</b>	<b>73 637 779</b>
Hvorav: legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	61 877 094	61 877 094	65 722 958	65 722 958	70 118 230
Hvorav: andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten (= administrasjonskostnader)	3 016 756	3 016 756	3 268 153	3 268 153	3 519 549
<b>Minus:</b>	<b>61 346 000</b>	<b>61 346 000</b>	<b>61 346 000</b>	<b>61 346 000</b>	<b>61 346 000</b>
<b>Legemidlet vi metodevurderer tas ikke i bruk av nye pasienter</b>					
Hvorav: legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	58 580 640	58 580 640	58 580 640	58 580 640	58 580 640
Hvorav: andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten (= administrasjonskostnader)	2 765 360	2 765 360	2 765 360	2 765 360	2 765 360
<b>= Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>3 547 850</b>	<b>3 547 850</b>	<b>7 645 111</b>	<b>7 645 111</b>	<b>12 291 779</b>

- Konklusjon budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten:

Basert på data og antagelsene over har det blitt estimert at å fortsette behandling av aktuelle pasienter med elosulfase alfa vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på henholdsvis 73,6



millioner NOK inkl. mva. hvis nye pasienter kan starte behandling og 61,3 millioner NOK inkl. mva. hvis nye pasienter *ikke* kan starte behandling. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Det er usikkerhet knyttet til administrasjonskostnadene. Disse kostnadene er basert på en svensk enhetskostnad, og kan være overestimert om man tenker at hjemmebehandling er mer utbredt i Norge enn i Sverige. Før finansieringsansvaret ble overført 01.02.2019 fikk de fleste norske pasientene behandling hjemme, men etter overføringen har sykehusene hatt ansvaret og dette kan ha medført endringer for hjemmebehandling. Administrasjonskostnadene utgjør imidlertid bare en liten andel av de totale kostnadene knyttet til behandling med elosulfase alfa.

Metodevurderinger i andre land har beskrevet at det er relevant å ha start- og stoppkriterier for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt. Dersom det innføres start- og stoppkriterier for behandlingen, kan utgiftene reduseres. Dette forutsetter at start- og stoppkriteriene er relevante, tydelige, klarer å skille ut pasientene som opplever for dårlig effekt av elosulfase alfa, og at de gir klinikerne nok «støtte» til å seponere behandling. En kliniker Legemiddelverket har konferert med er ikke sikker på om NICE sine stoppkriterier er så vellykket. Det er viktig at eventuelle start- og stoppkriterier i Norge blir utviklet sammen med norske klinikere som har erfaring med legemidlet.

## 5. OPPSUMMERING OG DISKUSJON

---

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av Vimizim (elosulfase alfa) som enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre.

MPS IVA er en svært sjelden, arvelig stoffskiftesykdom, om lag 20 pasienter har sykdommen i Norge. Sykdommen skyldes mangel på enzymer som er nødvendig for å metabolisere komplekse sukkerproteinforbindelser. Når sukkerforbindelsene ikke brytes ned, avleires de isteden i cellenes lysosomer. Avleiringene skjer i hele kroppen. Vimizim inneholder elosulfase alfa, en erstatning for enzymet som disse pasientene har mangel på. Elosulfase alfa gis sammen med standard støttebehandling.

### Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

MPS IVA pasientene blir ofte alvorlig funksjonshemmet og trenger rullestol i tenårene. Pasienter med alvorlig sykdomsform dør av respirasjonsproblemer, ryggmargskomplikasjoner eller hjertesykdom i 20-30 årene (10). Det er samtidig også rapportert om personer som har hatt tilnærmet normal levealder og som har blitt over 70 år gamle. Legemiddelverket vurderer at sykdommen er alvorlig, og at prognosetapet er svært høyt hos de aller sykeste pasientene.

### Legemiddelverket har vurdert nytte:

Pasienter som mottar eller har mottatt elosulfase alfa i norsk klinisk praksis rapporterer selv at de opplever å få god nytte av behandlingen, i form av mindre smerter, mer energi, bedre mobilitet, bedre arbeidsevne og økt livskvalitet.

Sammenlignet med naturlig sykdomsforløp vurderer EMA at foreliggende studiedata tyder på at elosulfase alfa, i tillegg til å gi en nedgang i målte nivåer av komplekse suktermolekyler, også kan gi en bedring av lungefunksjon, utholdenhet og evne til å ta vare på seg selv i hverdagen, men at det er vanskelig å dra sikre konklusjoner av den relative effekten sammenlignet med komparator (BSC alene) ettersom den studien som fulgte pasientene lengst var en enarmet studie. Det foreligger en del litteratur med real world data på effekt av elosulfase alfa over lengre tid. Disse støtter funnene fra de kliniske studiene med kortere varighet.

I en kostnad-per-QALY analyse fra TLV med et scenario hvor sykdomsforløpet hos nye pasienter (barn ved tre års alder) modelleres, ble det estimert at pasientene kan vinne 12,6 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) dersom elosulfase alfa gis i tillegg til BSC.

### Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Gjennomsnittlig legemiddelutgift var om lag 5,3 millioner NOK per pasient (maks AUP inkl. mva) i 2020. Doseringen er avhengig av pasientens kroppsvekt, noe som påvirker legemiddelkostnadene i stor grad. I tillegg er det kostnader knyttet til administrasjon av elosulfase alfa. Før finansieringsansvaret ble overført

01.02.2019 fikk de fleste norske pasientene behandling hjemme, men etter overføringen har sykehusene hatt ansvaret og dette kan ha medført endringer for hjemmebehandling. Administrasjonskostnadene utgjør imidlertid bare en liten andel av de totale kostnadene knyttet til behandling med elosulfase alfa. Det er ikke kjent hvordan utgiftene til BSC påvirkes i et langtidsperspektiv dersom elosulfase alfa gis i tillegg. TLV har beregnet en IKER på 12,8 millioner svenske kroner ved behandling av nye pasienter som starter behandlingen ved treårs alder. Med en høyere diskonteringsrate vil den norske IKERen trolig være noe høyere enn den som er beregnet av TLV, men vi har ikke mulighet til å vurdere i hvor stor grad diskonteringsraten i dette tilfellet påvirker IKER.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at å fortsette behandling av aktuelle pasienter med elosulfase alfa vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i det femte budsjettåret på henholdsvis 73,6 millioner NOK inkl. mva. hvis også nye pasienter kan starte behandling og 61,3 millioner NOK inkl. mva. hvis nye pasienter ikke kan starte behandling. Dersom det innføres start- og stoppkriterier for behandlingen, kan utgiftene reduseres. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Ettersom langtidsstudien som fulgte pasientene var enarmet, er det knyttet usikkerhet til hvor stor den relative effekten av behandling er på lang sikt. Prioriteringsmeldingen sier at ved metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan det aksepteres et lavere krav til dokumentasjon og en høyere ressursbruk sammenliknet med andre tiltak. Legemiddelverket vurderer at de tre veiledende kriterier for om legemidlet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand trolig er oppfylt for de sykeste pasientene med MPS IVA

Statens legemiddelverk, 17-11-2021

Elisabeth Bryn  
*enhetsleder*

Reidun Os Husteli  
Kristie van Lieshout  
*saksbehandlere*

## REFERANSER

---

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 (2015-2016) Verdier i pasientens helsetjeneste - melding om prioritering 2016 [Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/439a420e01914a18b21f351143ccc6af/no/pdfs/stm201520160034000dddpdfs.pdf>].
2. Statens legemiddelverk. Notat 13.12.2017. Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/notat%20om%20ordning%20av%20s%C3%A6rskilt%20sm%C3%A5%20pasientgrupper-.pdf>].
3. Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser. Morquios sykdom. 2021.
4. EMA. Public assessment report for Vimizim. Procedure No EMEA/H/C/002779/00002014.
5. Akyol et al. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2019;14(137).
6. Reseptregisteret. Rapport Vimizim utlevering. 2014-20202021.
7. EMA. Preparatomtale Vimizim. 2021.
8. Montañó A. M. et al. International Morquio A Registry. 2007.
9. Kilavuz S. et al. Morquio A syndrome and effect of enzyme replacement therapy in different age groups of Turkish patients: a case series. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021;16(144).
10. Sawamoto et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(1517).
11. Lavery C. et Hendriksz C. Mortality in patients with morquio syndrome a JIMD Rep. 2015;15:59-66.
12. EMA. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Procedure no: EMEA/H/C/002779/P46/0082017.
13. Harmatz P. R. et al. Longitudinal analysis of endurance and respiratory function from a natural history study of Morquio A syndrome. Molecular Genetics and Metabolism. 2015:186-94.
14. Doherty C. et al. Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. Journal of Human Genetics. 2019;64:625-35.
15. Kenth J. J. et al. The characterisation of pulmonary function in patients with mucopolysaccharidoses IVA: A longitudinal analysis. Molecular Genetics and Methabolism Reports. 2019;20.
16. Hendriksz CJ, Berger KI, Parini R, AlSayed MD, Raiman J, Giugliani R, et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. Journal of inherited metabolic disease. 2016;39(6):839-47.
17. Cleary M. et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on clinical and patient-reported outcomes in patients with mucopolysaccharidosis type IVA: results from a Managed Access Agreement in England. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2021;16(38).
18. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Vimizim vid MPS IVA/Morquio A-syndrom. 2020.

19. NICE. Addendum to Managed Access Agreement – elosulfase alfa (HST2).

<https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/resources/managed-access-agreement-addendum-december-2020-pdf-89592635172020>.

# VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Thursday 23<sup>rd</sup> September 2021

## BioMarin's response to NoMA Assessment Report For Elosulfase Alfa for Mucopolysaccharidosis IV Type A (MPS IVa)

Dear Sir or Madam,

We would like to thank The Norwegian Medicines Agency (NoMA) for giving BioMarin the opportunity to review and provide feedback on the draft assessment report (ID2020\_018) about elosulfase alfa (Vimizim<sup>®</sup>) in the treatment of Mucopolysaccharidosis IV Type A (MPS IVa) disease. Please find our comments and suggested changes below:

Suggested corrections (underlined):

- **In the executive summary > 'Treatment of MPS IVa in Norwegian clinical practice' (page 3) and in Section 1 'Course of MPS IVa disease' (page 12), a few corrections on the description of MPS IVa disease are suggested below:**
  - 'Morquio A disease (MPS IVa) is an ultra-rare, hereditary metabolic disease.'
  - 'The disease picture of MPS IVa is heterogenous and varies greatly with a spectrum across phenotypes due to over 275 GALNS mutations being identified resulting in wide phenotypic heterogeneity.'
  - '[...] less severe forms of the disease' >> BioMarin' suggestion: 'All forms of the disease are severe and life limiting, with classical and non-classical phenotypes.'
  - '[...] although the disease mainly affects the skeleton and connective tissue' >> BioMarin' suggestion: 'GAG accumulation occurs throughout the body with early mortality caused primarily due to cardiopulmonary disease.'
  - 'MPS IVa also causes symptoms from other organs such as lungs, spinal cord (which is affected indirectly because of skeletal pathology) [...]' >> spinal cord is largely affected due to deposition of KS, obstructive respiratory disease, and valve damage due to deposition of GAGs
  - 'In severe, early debuting form of the disease, the first signs of the disease come between the ages of 1 and 3 years.' >> BioMarin' suggestion: Replace 'severe' with 'classical phenotypes'; non-classical disease tends to be diagnosed in teens to early adulthood due to the multiple surgeries and unexplained multi-organ disease impact
- **In the executive summary > 'Severity and health loss' (page 4) and Section 1 'Course of MPS IVa disease' (page 12), a few corrections on the description of MPS IVa disease are suggested below:**
  - '[...] there have also been reports of people who have had almost normal life expectancy and who have been over 70 years old.' >> Without treatment, patients generally die in their second or third decade of life, with fewer than 5% living beyond the age of 40 years

References:

  - Lavery, C. and C. Hendriksz, *Mortality in patients with morquio syndrome a. JIMD Rep*, 2015. 15: p. 59-66
  - Harmatz, P., et al., *The Morquio A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. Mol Genet Metab*, 2013. 109(1): p. 54-61
  - Montano, A.M., et al., *International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis*, 2007. 30(2): p. 165-74.
- **In the executive summary > 'Efficacy and safety documentation' (page 4), a few clarifications on the description of the clinical data are suggested below:**
  - 'The EMA has assessed that an improvement in motor function measured by 6MWT (how far the patient can walk in 6 minutes) could be seen up to week 48 of treatment, but that long-term data after this period suggest that the effect decreases in younger patients' >> Long-term data from the English Managed Access Agreement (MAA) support continued benefit across respiratory and other outcomes. Due to disease heterogeneity, patients respond differently.
  - Elosulfase alfa has been assessed in a phase II, open-label, multinational trial over a period of 52 weeks in a younger population (N=15, all patients below 5 years) (Jones et al, 2015). Results confirm the safety of elosulfase alfa in this population (primary objective), with improvements in uKS and trend to improvement in growth, as measured by the height Z-score, which was less deviated from the average stature for age and weight (both secondary outcomes).
  - Furthermore, reports of treatment in siblings, where some patients were initiated at early ages after the diagnosis of their older sibling corroborate this benefit, including lower impact in growth, mobility, and sleep apnea (Fiicicoglu et al, 2020; Barak et al, 2020)
  - '[...] but that it is difficult to draw safe conclusions as the study that followed the patients the longest was a one-armed study' >> MOR-005 was compared to a matched population from the 2-year natural history study MorCAP.
- **In Section 2 'Submitted clinical documentation' (page 17), a few corrections are suggested below:**
  - '[...] The patients in this study were followed over a period of 24 weeks. The follow-up period is short considering that the treatment need is lifelong.' (page 18) >> MOR-004 could not be longer than 24 weeks due to the need for patients requiring frequent surgeries and therefore considered unethical to delay surgery for longer than 24 weeks.
  - '[...] MorCAP was a cross-sectional study [...] >> [...] which was subsequently converted to a longitudinal study.'
  - 'MOR-005 study' (page 21) >> BioMarin suggest re-wording more clearly the paragraph on MOR-005 study and QW-QW regimen. Please find below a clarified statement on MOR-005 study.

As mentioned in the report, of the 175 patients included in MOR-004, 173 continued in MOR-005. In part 1 of MOR-005 study, the 173 patients received different dose combinations of placebo and elosulfase alfa administered with a different frequency (as per table 7 in the report). However, in part two of the MOR-005 study (starting with what corresponds to week 36 to week 96 after the beginning of MOR-004), **ALL** patients were on the QW-QW regimen, which is the indicated dose. Of the 173 patients, there were 56 patients who received the QW-QW regimen in both MOR-004 and MOR-005 part 1 and part 2.

- Figure 2 showing results for all patients (ITT) regardless of age (page 22)

Only the ITT population is shown in the report; however, the MPP graphs in MOR-005 submitted in our dossier are more reflective of the treatment effect, as these patients were not undergoing orthopedic surgery, which confounds the results. BioMarin suggest adding the MPP graph to the report.

- 'The Sawamoto article (10) also describes that ERT for MPS IVA has little impact on the obstruction of the respiratory tract [...]' (Page 24) >> BioMarin suggest referring to the Hendriksz et al study comparing MOR-005 to MorCAP

The Hendriksz et al 2016 study compared MOR-005 to MorCAP and showed that long-term ERT is associated with sustained improvements in respiratory function in Morquio A.

- o *Hendriksz, C.J., et al., Impact of long-term elosulfase alfa treatment on respiratory function in patients with Morquio A syndrome. J Inher Metab Dis, 2016. 39(6): p. 839-847*
- Paragraph on 'Better mobility and ADL functions' on page 30 can be further supported with recent real-world evidence from the English MAA

Cleary et al. 2021 publication (supplemental material) suggests improved mobility as measured by wheelchair use after initiation of elosulfase alfa, as compared to a decline in MOR-CAP. Please find supplemental materials from the Cleary et al. 2021 publication attached (Figure S8 on page 10).

- **In Section 3 'Economic Analysis' (page 32), one correction is suggested below:**
- In Table 16, drug expenditure calculations assume 100% compliance; however, based on clinicians' feedback, compliance is usually around 95%. BioMarin therefore suggest factoring compliance rate in the calculations to reflect reality.

Comments:

- **In the executive summary > 'Swedish TLV's calculation of cost efficiency' (page 5), Section 2 'Submitted clinical documentation' (pages 25-27), and Section 5 'Summary and discussion' (pages 40-41), the report refers extensively to the results of the Swedish TLV cost-effectiveness assessment performed in 2020 and indicates that the assessment and ICER calculations are relevant for Norway**

It was understood from the [Ordering Forum \(Bestillerforum\) from 25 May 2020](#) that a simplified method evaluation with a summary of effect, safety and costs should be submitted for elosulfase alfa in the treatment of MPS IVA in patients of all ages by the end of 2020. As also highlighted on page 6 (under 'The Norwegian Medicines Agency's assessment') of the report, in the case of Vimizim assessment for Norway, a simplified method assessment (mini-STA) excluding a cost-effectiveness analysis was requested by NoMA, therefore, any cost-benefit ratio calculations were excluded from the submission.

- **In Section 5 'Summary and discussion' (page 40), in the paragraph 'The Norwegian Medicines Agency has assessed the benefit', the conclusion on the clinical benefits of elosulfase alfa does not consider any of the latest long-term real-world evidence submitted by BioMarin and mentioned in earlier sections of the report**

As indicated in the report on page 24, the real-world data from the English MAA (Cleary et al. 2021) as well as from a recent Turkish case report study (Kilavuz et al 2021) report long-term safety and efficacy, which both confirm the results from clinical trials. BioMarin considers this important evidence to be added to the 'Summary and discussion' section.

We are happy to provide further clarifications on any of the points raised in this letter. Thank you for taking the time to review the submission for Vimizim.

Yours faithfully,

---

Mattias Janzen

Director, Country Manager Nordics

BioMarin Europe Ltd.