

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_100 Pegvaliase til
behandling av Føllings sykdom
(fenyلكetonuri)

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

15-07-2020

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Dei regionale helseføretaka, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene i systemet «Nye Metoder», som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld ei systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirma.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte-risiko-balansen som allereie er greidd ut om under marknadføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette kan finnast hos EMA.

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte avgjerder om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å ta ei avgjerde i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta, men Legemiddelverkets rapport er ein del av grunnlaget til Beslutningsforum når dei gjer ei samla vurdering av prioriteringskriteria.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle.

(www.legemiddelverket.no)

SAMANDRAG: VURDERING AV PEGVALIASE

Kva er fenylketonuri?

Fenylketonuri (PKU) er ein medfødd sjukdom kor kroppen ikkje greier å omdanne aminosyra fenylalanin som er ein viktig byggestein i omsetjinga av protein. Det er fordi enzymet som skal fjerne denne aminosyra frå blodet, fenylalaninhydroksylase (PAH), ikkje fungerer som det skal. Ein genfeil (mutasjon) i PAH-genet er årsaken til enzymsvikten. Fenylalanin blir berre tilført gjennom protein i maten, og sidan personar med PKU ikkje kan bryte ned overskot av fenylalanin, kan dei berre ete små mengder med naturleg protein.

Kor alvorleg er fenylketonuri?

Ved PKU tåler kroppen berre små mengder fenylalanin. Når konsentrasjonen av fenylalanin i blodet blir for høg, vil dette virke som gift i hjernen, samt føre til at hjernen får mindre av andre viktige aminosyrer. Dersom behandling med ein fenylalaninfattig spesialdiett ikkje blir starta kort tid etter fødselen hopar fenylalanin seg opp i kroppen og fører til fysisk og psykisk utviklingshemming. Hos nokre blir hjerneskadene svært alvorleg, hos andre lettare. Pasientar som startar behandling kort tid etter fødsel har generelt god prognose, men nokre barn med PKU kan ha konsentrasjonsproblem og lærevanskar sjølv om dei følger dietten. Det kan også oppstå skader dersom vaksne som har fått diettbehandling frå dei var små sluttar med dietten. Ved høge fenylnivå i blod hos vaksne er mellom anna trøyttheit, konsentrasjonsvanskar og humørsvingingar vanleg. Det førekjem også problem med hukommelse, psykiske vanskar og nevrologiske symptom. Graden av problem varierer, nokre merkar lite eller ingenting, mens andre får sterke plager. Dei fleste symptoma ein ser hos vaksne som sluttar på diett ser ut til å gå tilbake dersom dei startar opp att. Kvart år blir det fødd om lag 3 til 6 barn med PKU i Noreg. Det finst over 200 personar med PKU i Noreg. Testing for PKU er ein del av nyfødtscreeninga i Noreg.

Kva er pegvaliase?

Pegvaliase er eit enzym som bryt ned fenylalanin og slik hindrar at aminosyra bygg seg opp i kroppen. Dette gjer at kroppen tåler eit høgare inntak av fenylalanin. For at pegvaliase skal ha lenger verknadstid er enzymet festa til eit kjemikal kalla PEG slik at det tar lenger tid for kroppen å bryte det ned. Pegvaliase er meint som livsvarig behandling og blir gitt som daglege injeksjonar under huden. Ein del av pasientane med PKU får i dag ein kofaktor til PAH-enzymet, BH4 (tetrahydrobiopterin), som medisin i tillegg til diett. Pegvaliase skal brukast i tillegg til diett og/eller i staden for kofaktor.

Kven kan vere aktuelle for behandling med pegvaliase?

Pasientar med PKU som er 16 år og eldre, og som har utilstrekkeleg kontroll over fenylalaninnivået i blodet (fenylalaninnivå over 600 $\mu\text{mol/l}$) på trass av tidlegare behandling med tilgjengelege behandlingalternativ (diett og eventuelt BH4) kan i utgangspunktet vere aktuelle for behandling med pegvaliase. Truleg lev rundt 50 vaksne med ukontrollert PKU i Noreg i dag, men grunna biverknadane som

Kva er ei metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderingar [her](#).

Kva meiner vi med eit *godt leveår*? Du kan lese meir om kva vi meiner med eit godt leveår [her](#).

Kva er fenylketonuri? Du kan lese om sjukdomen på [sjeldnediagnoser.no](#).

er forbundne med pegvaliasebehandling (allergiske reaksjonar og smerter), er talet på pasientar som er aktuelle for behandling lågare, omlag 20 personar.

Kva nytte har pegvaliase?

Målet for behandling av PKU i Noreg er å halde fenylalaninnivået i blodet på eit tolerabelt nivå (under 600 $\mu\text{mol/l}$, helst under 300 $\mu\text{mol/l}$). Pegvaliase reduserer fenylalaninnivået i blodet til normalnivå hos dei fleste pasientane og gjer at dei kan tåle eit høgare proteininntak gjennom kosten utan at det fører til auka fenylalaninnivå.

Korleis er nytten av behandlinga undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med pegvaliase hos pasientar med PKU som er 16 år eller eldre, og som har utilstrekkeleg kontroll over fenylalaninnivået i blod er undersøkt i fleire kliniske studiar. Pasientane fikk først ein låg dose med pegvaliase i 4 veker som blei gradvis oppjustert til ein måldose på enten 20 eller 40 mg dagleg (vedlikehaldsfase). I vedlikehaldsfasen blei dei pasientane som hadde oppnådd minst 20 % reduksjon i fenylalaninnivået i blod frå grunnlinja før behandling trekte til enten å bli behandla med pegvaliase vidare eller å skifte til placebo (juksemedisin). Etter 8 veker såg ein på fenylalaninnivået hos pasientane i kvar gruppe. Pasientane som hadde fått pegvaliase hadde eit lågare fenylalaninnivå i blod enn pasientane som blei behandla med juksemedisin. Pasientane fortsette behandlinga med pegvaliase vidare i ein langsiktig forlengingsperiode. I denne perioden blei dosen justert for å oppnå fenylalaninnivå i ønska målområde. Dei kliniske studiane inkluderte 261 pasientar og 253 av desse (97 %) hadde utilstrekkeleg kontroll over fenylalaninnivået i blodet (over 600 $\mu\text{mol/l}$) ved studiestart. Fenylalaninnivået blei redusert til under 600 $\mu\text{mol/l}$ hos 54, 69 og 72 % av pasientane med utilstrekkeleg kontroll etter høvesvis 12, 24 og 36 månader med pegvaliasebehandling. I tillegg til fenylalaninnivå i blod blei også symptom på uoppmerksomheit og humør måla ved at pasientane fylte inn spesielle skjema. Resultata viste at dei pasientane som oppnådde størst reduksjon i fenylalaninnivå i blod også opplevde størst betring i andre symptom. Proteininntaket auka med 4 gram hos pasientar som fullførte 12 månader behandling. Mange av pasientane i studien opplevde biverknader. Desse var i hovudsak knytt til immunreaksjonar mot enzymet.

Legemiddelfirmaet BioMarin har laga ein modell for å kunne rekne ut korleis behandling med pegvaliase påverkar sjukdommen og livskvaliteten til personar med PKU. Modellen samanliknar behandling med pegvaliase med diettbehandling og eventuelt BH4 og prøver å føreseie kva effekt behandlinga har så lenge pasientane lever. Resultata frå analysen firma har sendt inn tilseier at nedgang i fenylalaninnivå i blod gir betra livskvalitet hos pasientane som får behandling, og behandlinga mogeleggjjer eit meir normalt kosthald.

Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studiane og berekningsmodellen som legemiddelfirmaet BioMarin har laga. Studiane viser at pegvaliase reduserer fenylalaninnivået i blod hos pasientar med utilstrekkeleg kontrollert sjukdom, men pasientar med PKU treng livslang behandling og dei kliniske studiane viser berre resultat for 1-2 års behandling. Det er også mange andre faktorar enn fenylalaninnivå i blod som påverkar sjukdommen. Symptom i vaksen alder er både avhengig av fenylalaninnivået på det aktuelle tidspunktet

og kva nivå ein har hatt tidlegare i livet. Dette gjer det vanskeleg å vurdere om effekten av pegvaliase påverkar dei viktigaste symptoma og livskvaliteten til pasientane. Vi har vurdert ei rekke føresetnader som BioMarin har gjort for å rekne ut kor god effekt pasientane har av pegvaliase om fem år. Legemiddelverket meiner det er store utfordringar ved å vurdere kva nytte behandling med pegvaliase vil ha for norske pasientar over tid. Det er fordi dokumentasjonen og studiane mellom anna har følgjande alvorlege svakheiter:

- studiane seier ikkje nok om samanhengen mellom livskvalitet og fenylalaninnivå i blod
- studiane har ikkje vurdert effekt på lenger sikt
- berekningsmodellen bruker livskvalitetsdata frå eit ekspertpanel som ikkje er representative for norske pasientar med PKU
- berekningsmodellen tek ikkje høgde for dei alvorlege biverknadane ved pegvaliase

Legemiddelverket har vurdert kva desse svakheitene betyr for analysane våre og meiner vi at vi ikkje kan akseptere uvissa knytt til desse.

Kva kostar pegvaliase?

Det kostar om lag 2,6 millionar kroner for eitt års legemiddelbehandling med pegvaliase, rekna med BioMarins eigen pris for den amerikanske marknaden. Nøyaktig pris i Noreg er ukjend p.t. I tillegg kjem kostnader knytt til oppfølging hos spesialist og diettbehandling. Grunna risikoen for alvorlege allergiske reaksjonar er det naudsynt at pasientane blir observert av ein annan person når dei tar medisinen og dei treng god opplæring i bruk. I opptrappingsfasen må pasientane også ta allergimedisin for å førebygge alvorlege reaksjonar. Kostnadane knytt til diettbehandling vil potensielt kunne reduserast over tid sidan pasientane får betre kontroll på fenylalaninnivået i blodet når dei får pegvaliase og derfor kan ete meir vanleg mat.

Kva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å vurdere nytte og kostnad ved bruk av pegvaliase reknar vi om prisen til det vi kallar kostnaden for eit «godt leveår» (på fagspråket kalla «kvalitetsjustert leveår»). BioMarin har berekna at kostnaden for kvart vunne «gode leveår» når ein samanliknar pegvaliase med diettbehandling er 8 millionar kroner, vel og merke rekna med BioMarins eigen pris for den amerikanske marknaden. Med eit godt leveår meiner vi eitt år heilt utan sjukdom. Dette er ein standardisert måte å rekne på som gjer det mogleg å samanlikne nytten av ulike behandlingar som blir brukt mot ulike sjukdommar. Sjølv med god behandling vil ikkje PKU kunne kurerast. Ein person med PKU vil derfor kunne oppleve lågare livskvalitet enn ein person heilt utan sjukdom, og sjølv om PKU ikkje er dødeleg, vil han eller ho kunne få færre «gode leveår» enn ein heilt frisk person. Studiane viser at behandling med pegvaliase gir lågare fenylalaninnivå i blod og utsikter til eit meir normalt kosthald. Det er likevel usikkert i kor stor grad dette heng saman med livskvaliteten til pasientane, særleg sidan mange vaksne med PKU i Noreg i utgangspunktet har milde symptom. Sjølv om BioMarin har kome fram til eit overslag for kostnadane knytt til vunne «gode leveår», meiner Legemiddelverket at det ikkje er mogeleg å berekne korleis behandling med pegvaliase påverkar talet på og kostnadane knytt til vunne «gode leveår» ut frå denne dokumentasjonen.

I denne saka meiner Legemiddelverket at dersom BioMarin hadde gjort omfattande endringar i føresetnadane for den helseøkonomiske modellen, kunne det vore mogeleg å redusere noko av uvissa i

utrekningane. Til dømes kunne ein brukt livskvalitetsdata frå kliniske studiar kor ein har måla fenylalaninnivå i blod og inkludert biverknader for pegvaliase. Endringane som Legemiddelverket meiner er naudsynte for å redusere uvissa i analysen ville ført til ein reduksjon i nytten av pegvaliase. Følgeleg ville kostnadane for kvart vunne «gode leveår» for pegvaliase blitt enda høgare enn berekningane til BioMarin.

3-SIDERS SAMANDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Palynziq (pegvaliase). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorsgrad ved bruk av Palynziq i samsvar med bestilling [ID2018_100](#) - Pegvaliase til behandling av Føllings sjukdom (fenyلكetonuri) og godkjent preparatomtale. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BioMarin.

Pasientgrunnlag i Norge

Truleg lev rundt 50 vaksne med ukontrollert PKU i Norge. Grunna biverknadane som er forbundne med pegvaliase er talet på pasientar som er aktuelle for behandling lågare, om lag 20 personar.

Grad av alvor

Det er ikkje utført kvantitative utrekningar av alvorsgrad i denne metodevurderinga.

Behandling i norsk klinisk praksis

Hovudbehandlinga ved PKU er livslang behandling med ein fenylalaninfattig spesialdiett. I tillegg er det naudsynt med proteintilskot fleire dagar dagleg. For nokre pasientar kan det vere aktuelt med behandling med sapropterin (syntetisk kofaktor til PAH-enzymet), men det er berre ein mindre del av pasientane som er aktuelle for slik behandling.

Effektdokumentasjon i samsvar til norsk klinisk praksis

Effekten av pegvaliase er undersøkt i kliniske studiar (PRISM-1 og 2) som inkluderer om lag 250 pasientar med utilstrekkeleg kontroll over fenylalaninnivået i blodet (over 600 µmol/l) ved studiestart. Behandling med pegvaliase reduserte fenylalaninnivået i blodet til under 600 µmol/l hos majoriteten av pasientane ved 1-2 års behandling. BioMarin har levert ei indirekte samanlikning mot amerikanske registerdata i komparatorarmen.

Sikkerheit

Dei fleste pasientane i dei kliniske studiane opplevde biverknader. Frekvensen av biverknader var høgast i igangsetting- og titreringsfasen og dei vanlegaste biverknadane var reaksjonar på injeksjonsstaden (93 %) og artralgi (85 %).

Kostnadseffektivitet

BioMarin har sendt inn ein kostnad-nytte-analyse basert på ein Markov-modell med seks helsestadium. Modellen samanliknar behandling med pegvaliase med diettbehandling og eventuelt BH4 og har ein livstidshorisont.

BioMarin sine base case analysar er gitt i tabellane under. BioMarin har ikkje søkt norsk pris og kostnadane for pegvaliase er rekna med BioMarins eigen pris for den amerikanske marknaden.

Per pasient	Pegvaliase	Diett	Forskjell
Total life years	22,90	22,90	-
Total QALYs	17,41	11,58	5,83
Treatment cost	46 581 743	-	46 581 743
<i>Phe-restricted diet cost</i>	<i>1 247 066</i>	<i>601 350</i>	<i>645 716</i>
<i>Premedication use cost</i>	<i>20 187</i>	-	<i>20 187</i>
<i>Resource use cost</i>	<i>91 286</i>	<i>171 489</i>	- <i>80 202</i>
<i>AE cost</i>	<i>713</i>	-	<i>713</i>
<i>Indirect costs</i>	-	-	-
Total costs	47 940 995	772 839	47 168 157
ICER			8 085 995

Per pasient	Pegvaliase	Sapropterin	Forskjell
Total life years	22,90	22,90	-
Total QALYs	17,48	14,54	2,95
Treatment cost	46 581 743	23 366 712	23 215 031
<i>Phe-restricted diet cost</i>	<i>1 247 066</i>	<i>3 758 439</i>	- <i>2 511 373</i>
<i>Premedication use cost</i>	<i>20 187</i>	-	<i>20 187</i>
<i>Resource use cost</i>	<i>97 644</i>	<i>138 431</i>	- <i>40 787</i>
<i>AE cost</i>	<i>713</i>	-	<i>713</i>
<i>Indirect costs</i>	-	-	-
Total costs	47 947 353	27 263 582	20 683 771
ICER			7 022 976

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner innsendt dokumentasjon har vesentlege manglar og avvik frå

Legemiddelverkets retningslinjer og norsk klinisk praksis på sentrale punkt. Følgande alvorlege svakheiter er identifisert:

- studiane seier ikkje nok om samanhengen mellom livskvalitet og fenylalaninnivå i blod
- studiane har ikkje vurdert effekt på lenger sikt
- modellen bruker livskvalitetsdata frå eit ekspertpanel som ikkje er representative for norske pasientar med PKU
- modellen tek ikkje høgde for dei alvorlege biverknadane ved pegvaliase
- modellen speglar ikkje norsk klinisk praksis for behandlingsmål og fenylalaninnivå i blod

Desse faktorane fører til at det er stor uvisse i den innsendte helseøkonomiske analysen. Følgeleg meiner Legemiddelverket at innsendt dokumentasjon ikkje gir grunnlag for å etablere klinisk plausible estimat for livskvalitet i pasientpopulasjonen. Det er derfor heller ikkje tilstrekkeleg grunnlag for å berekne nytten av pegvaliasebehandling.

INNHALD

FORORD.....	2
SAMANDRAG: VURDERING AV PEGVALIASE	3
3-SIDERS SAMANDRAG	7
INNHALD	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING	13
1.2 FENYLKETONURI.....	13
1.2.1 <i>Diagnose</i>	13
1.2.2 <i>Sjukdomsbilete</i>	14
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	15
1.4 BEHANDLING AV PKU	15
1.4.1 <i>Behandling med pegvaliase (15)</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	16
1.4.3 <i>Komparator</i>	17
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR	18
2.2 STUDIAR SOM PÅGÅR	19
2.3 STUDIAR BRUKT I INDIREKTE SAMANLIKNINGAR.....	19
2.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDE KLINISK DOKUMENTASJON	20
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.1.1 <i>Norsk klinisk praksis</i>	21
3.1.2 <i>Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i>	21
3.1.3 <i>Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)</i>	22

3.1.4	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	22
3.2	INTERVENSJON	23
3.2.1	<i>Norsk klinisk praksis</i>	23
3.2.2	<i>Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i>	23
3.2.3	<i>Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)</i>	23
3.2.4	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	23
3.3	KOMPARATOR	24
3.3.1	<i>Norsk klinisk praksis</i>	24
3.3.2	<i>Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)</i>	24
3.3.3	<i>Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)</i>	24
3.3.4	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	24
3.4	UTFALLSMÅL	24
3.4.1	<i>Effekt</i>	24
3.4.2	<i>Biverknader</i>	25
3.4.3	<i>Helsenytt/helsetap</i>	27
3.4.4	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	27
3.5	OPPSUMMERING AV HELSEØKONOMISK MODELL	28
3.5.1	<i>Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)</i>	28
3.5.2	<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	31
4	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	33
	REFERANSAR	35
	VEDLEGG FRÅ FIRMA	37

LOGG

Bestilling:	ID2018_100 Pegvaliase til behandling av føllings sykdom (fenyktonuri)
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	BioMarin International Limited
Preparat:	Palyzniq
Virkestoff:	Pegvaliase
Indikasjon:	Behandling av pasientar med fenyktonuri (PKU) som er 16 år og eldre, som har utilstrekkeleg kontroll over fenylalaninnivået i blodet (fenylalaninnivå i blod over 600 µmol/l) til trass for tidlegare behandling med tilgjengelige behandlingalternativ.
ATC-nr:	A16AB19
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-10-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-01-2020
Klinikarar kontakta for første gang	17-06-2020
Legemiddelverket bedt om ytterlegare dokumentasjon	24-02-2020
Ytterlegare dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	25-03-2020
Rapport ferdigstilt:	15-07-2020
Saksbehandlingstid:	188 dagar, derav 45 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Den reelle sakshandsamingstida hos Legemiddelverket er 133 dagar.
Saksutreiingar	David Mwaura Gudrun Seeberg Boge Tove Ragna Reksten
Kliniske ekspertar:	Erle Kristensen Jens V. Jørgensen Arvid Heiberg
Legemiddelverket er ansvarlig for innhaldet i rapporten. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i prosessen undervegs, men er kontakta for å avklare føresetnader knytt til pasientgrunnlag og behandling i norsk klinisk praksis. Klinikarar har ikkje hatt nokon «peer-review» funksjon ved utarbeiding av rapporten.	

ORDLISTE

ADHD	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder
ADHD RS	Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale
AE	Adverse event
BH4	Tetrahydrobiopterin
EMA	European Medicines Agency
HPA	Hyperfenylalanemi
HRQoL	Helserelatert livskvalitet (Health-related quality of life)
IKER	Inkrementell kostnad-nytte ratio
I/T/M	Induction, Titration, Maintenance
ITT	Behandlingsintensjon (Intention-to-treat)
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
mITT	Modified intention-to-treat
PAH	Fenylalanin hydroksylase
PAL	Fenylalaninammoniakklyase (Phenylalanine Ammonia Lyase)
Phe	Fenylalanin (Phenylalanine)
PEG	Polyetylenglykol
PKU	Fenylketonuri (Phenylketonuria)
PKUDOS	Phenylketonuria Demographic, Outcomes, and Safety Registry
PKU-POMS	Phenylketonuria-specific Profile of Mood States
QoL	Livskvalitet (Quality of life)
SD	Standardavvik (Standard Deviation)
SE	Standardfeil (Standard Error)
SF-36	36-item Short Form Survey, SF-36
SPC	Produktomtale (Summary of Product characteristics)
VAS	Visual analogue scale
QALY	Kvalitetsjusterte leveår (Quality-adjusted life year)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Bestillerforum RHF bestilte 22.10.2018 ei hurtig metodevurdering (ID2018_100) av pegvaliase til behandling av Føllings sjukdom (fenylketonuri). Pegvaliase er indikert til behandling av pasientar med fenylketonuri (PKU) som er 16 år og eldre, og som har utilstrekkeleg kontroll over fenylalaninnivået i blodet (fenylalaninnivå i blod over 600 $\mu\text{mol/l}$) til trass for tidlegare behandling med tilgjengelige behandlingalternativ. I dag er behandlingstilbodet til denne pasientgruppa fenylalaninfattig diett. For nokre pasientar kan det vere aktuelt med behandling med sapropterin (syntetisk kofaktor til PAH-enzymet), men det er berre ein mindre del av pasientane som er aktuelle for slik behandling.

Legemiddelverket har vurdert pegvaliase med omsyn til prioriteringskriteria alvorsgrad, nytte og kostnadseffektivitet. Metodevurderinga tek utgangspunkt i ein kostnad-per-QALY-analyse innsendt av BioMarin International Limited (i det vidare BioMarin).

1.2 FENYLKETONURI

1.2.1 Diagnose

Fenylketonuri er ein sjeldan, arveleg recessiv sjukdom som skuldast redusert aktivitet av leverenzymet fenylalanin hydroksylase (PAH) som omdannar den essensielle aminosyra fenylalanin (Phe) til tyrosin (1). Dette fører til at konsentrasjonen av fenylalanin aukar i blod og urin og det blir danna fenylketon. Mangelen på PAH-aktivitet fører til høg fenylalaninkonsentrasjon i blodet opphoping av fenylalanin i hjernen. Dette gjer at det blir mindre av andre essensielle aminosyrer og ubalanse i viktige neurotransmittorar som dopamin og serotonin. Over 1000¹ ulike mutasjonar er kjende og fenotypane varierer frå mild hyperfenylalaninemi til mild PKU og alvorleg, klassisk PKU med fullstendig enzymmangel (Tabell 1). Det er god korrelasjon mellom klinisk og biokjemisk fenotype hos pasientgruppa.

Tabell 1. Fenylalaninverdiar i blod, behandlingsmålområde og grenseverdiar (2)

Målområde behandling	Målområde behandling spedbarn og maternell PKU	Ubehandla klassisk PKU	Ubehandla mild PKU	Ubehandla hyperfenylalaninemi (HPA)
80-300 $\mu\text{mol/l}$	80-200 $\mu\text{mol/l}$	Over 1200 $\mu\text{mol/l}$	600-1200 $\mu\text{mol/l}$	150-600 $\mu\text{mol/l}$

Testing for fenylketonuri blei innført i nyfødtscreening-programmet rundt 1970. Diagnosen blir stilt på grunnlag av fenylalaninmengd i ein blodprøve frå nyfødde barn i 3. levedøgn. Mellom 4 og 6 born får diagnosen årleg (2), og behandling blir sett i gang og følgt opp ved Oslo universitetssjukehus. I norsk klinisk praksis er det vanleg å ta ein gentest for å avdekke kva mutasjonar som er årsak til PKU og for å

¹ <http://www.biopku.org/home/pah.asp> [besøkt: 25.06.2020]

vurdere om pasienten kan ha nytte av behandling med sapropterin som erstatning for kofaktoren til PAH-enzymet, BH4 (tetrahydrobiopterin) (3). Det finst over 200 personar med PKU i Noreg i dag, og basert på innspel BioMarin har fått frå det norske kliniske miljøet er det truleg at omlag 50 vaksne lev med ukontrollert PKU. Grunna biverknadane som er forbundne med pegvaliase er talet på pasientar som er aktuelle for behandling lågare, omlag 20 personar.

Barn med PKU blir følgd opp med måling av Phe-nivå i blod kvar veke fram til dei er 1-2 år gamle, deretter kvar andre fram til skulealder, deretter kvar tredje veke. Større barn, ungdom og vaksne bør sende inn blodprøvar kvar månad. Hos barn følger ein i tillegg med på høgdeveksten minst fire gongar i året. Behandlingsmålsettingar og inndeling av PKU er gitt i Tabell 1. Screening er framleis ikkje tilgjengeleg i heile verda og fleire barn med ubehandla PKU er komne til Noreg saman med familieane sine dei seinare åra (2). Desse barna blir diagnostisert på tilsvarande måte som nyfødde dersom det klinisk er mistanke til PKU.

1.2.2 Sjukdomsbilete

Ubehandla PKU fører til alvorleg psykisk utviklingshemming. Ein ser irreversibel atrofi av hjernen, unormal nevronutvikling med mangelfull myelinisering og reduksjon av ulike nevrotansmittorar (4). Tidlegare meinte ein at hjernen var ferdig utvikla allereie i barndomen eller tidleg i ungdomsåra og ein trudde derfor at det var tilstrekkeleg å behandle PKU i barneåra (2). I dag veit ein at det også skjer endringar i hjernen etter at den fysiske veksten er ferdig og livslang behandling er tilrådd (2, 5). Screening og tidleg behandlingsstart gjer at det er uvanleg å sjå alvorlege konsekvensar av PKU i Noreg i dag, og barn, unge og vaksne som følger behandlingsretningslinjene er i all hovudsak friske (2, 6). Studiar viser at personar med tidleg og velbehandla PKU har livskvalitet på same nivå som befolkninga elles (6-8). Etter det Legemiddelverket kjenner til er det ikkje gjort kvantitative studiar som har undersøkt livskvaliteten hos norske PKU-pasientar, men ein kvalitativ studie (9) har sett på unge nordmenns erfaring med PKU. Gjennom oppveksten må det leggast til rette for at dietten kan følgjast, og pasientar med PKU føler ofte skuld dersom dei ikkje held seg til dietten (7). Det er også skildra små skilnader i skår for merksemd, konsentrasjon, impuls kontroll og dårlegare evne til behandling av ny informasjon mellom personar med velbehandla PKU og kontrollgruppene, men resultatane er sjeldan utanfor det ein vurderer som normalt for befolkninga elles (2). Også funksjonar som arbeidshukkommelse, resonnering, problemløysning, planlegging og utføring (eksekutivfunksjonar) kan vere påverka (10). Det er i tillegg funne noko lågare IQ samanlikna med friske kontrollpersonar (11, 12). Fenylketonuri også er assosiert med komorbiditetar som mellom anna angst, depresjon og hjerte- og karsjukdommar (13).

Dersom barn eller ungdom som har hatt diettbehandling frå spedbarnsalder avsluttar dietten, vil graden av skade henge saman med alderen til barnet (2). Dersom behandlinga blir avslutta før nervesystemet er ferdig utvikla er risikoen for varige skader større. Konsekvensane kan også henge saman med kor lenge dietten er avbroten. Nyare forskning har vist at høgt nivå av fenylalanin i blodet kan påverke hjernen i dagleglivet, både hos barn og vaksne. Ein del foreldre fortel at dei kan merke når barna får for høge nivå av fenylalanin. Dei vanlegaste teikna er humørsvingingar, hovudverk, trøyttheit og konsentrasjonsvanskar. Også vaksne som sluttar med diett vil kunne oppleve problem. Grad av symptom hos vaksne varierer (11), nokre kan kjenne ubehag alt ved verdiar over 300-500 $\mu\text{mol/l}$, mens andre ikkje merker forskjell sjølv når verdien har vore over 1000 $\mu\text{mol/l}$ over lengre tid (2). Sjølv om mange merker lite sjølv om

fenylalaninnivået i blodet ligg høgt, kan pårørande fortelle om betre humør, mindre irritasjon og meir overskot og arbeidskapasitet når behandlinga blir følgd (2). Det kan også oppstå meir alvorlege symptom og ein samanheng mellom psykiske problem (t.d. depresjon, angst og fobiar) og diettkontroll er dokumentert hos vaksne med PKU (2, 13, 14). Dei fleste symptoma ser ut til å bli mildare dersom behandlinga blir starta opp att, og nevrologiske teikn kan betrast igjen, sjølv når vaksne har vore fleire år utan diett (2).

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Ubehandla PKU er ein svært alvorleg sjukdom forbunden med høg sjukelegheit, men innføringa av nyfødtscreening og diettbehandling har redusert grad av alvor for pasientgruppa. Nyare kliniske studiar har vist at sjukdomen i dag i liten grad påverkar livskvalitet hos velbehandla pasientar. Det er ikkje utført kvantitative utrekningar av alvorsgrad i denne metodevurderinga. Sjå kapittel 3 om PICO for grunngjeving.

1.4 BEHANDLING AV PKU

1.4.1 Behandling med pegvaliase (15)

- Indikasjon
Behandling av pasientar med PKU som er 16 år og eldre, som har utilstrekkeleg kontroll over fenylalaninnivået i blodet (over 600 $\mu\text{mol/l}$) til trass for tidlegare behandling med tilgjengelege behandlingalternativ.
- Verknadsmekanisme
Pegvaliase er eit pegylert rekombinant fenylalaninammoniakklyaseenzym (PAH) som konverterer fenylalanin til ammoniakk og trans-kanelisyre. I motsetning til PAH, som verkar intracellulært og er modulert av BH4, verker pegvaliase i blodet og uavhengig av BH4
- Dosering
Dosering av pegvaliase må tilpassast individuelt. Fenylalaninverdien i blodet må bli målt før behandlinga blir starta. Det er anbefalt å måle fenylalaninverdien i blodet ein gong i månaden. Inntak av fenylalanin gjennom kosthaldet bør haldast konstant/konsekvent etter at ein vedlikehaldsdose er etablert.

Igangsetting: I samsvar med Tabell 2.

Titrering: Dosen skal gradvis aukast basert på toleranse til den daglege vedlikehaldsdosen som er naudsynt for å oppnå ein fenylalaninverdi i blodet på 120 til 600 $\mu\text{mol/l}$ etter Tabell 2.

Vedlikehald: Vedlikehaldsdosen er individuelt tilpassa for å oppnå blodfenylalaninkontroll hos pasienten (ein fenylalaninverdi på mellom 120 og 600 $\mu\text{mol/l}$) kor det blir tatt omsyn til kor godt pasienten tåler pegvaliase samt proteininntak gjennom kosthaldet (sjå Tabell 2).

Tabell 2. Anbefalt doseregime pegvaliase

	Dose ¹ administrert subkutant	Varighet før neste doseauke
Igangsetting	2,5 mg ein gang i veka	4 veker ²
Titrering	2,5 mg to gangar i veka	1 veke ²
	10 mg ein gang i veka	1 veke ²

	10 mg to gangar i veka	1 veke ²
	10 mg fire gangar i veka	1 veke ²
	10 mg dagleg	1 veke ²
Vedlikehald	20 mg dagleg	12 til 24 veker ²
	40 mg dagleg	16 veker ²
	60 mg dagleg	Maksimal anbefalt dose

¹ Dersom fenylalaninverdiene i blodet er under 30 $\mu\text{mol/l}$, bør proteininntaket gjennom kostholdet aukast, og deretter bør dosen med pegvaliasse reduserast ved behov

² Det kan vere naudsynt å bruke ekstra tid før kvar doseauke basert på kor godt pasienten tåler pegvaliasse

- Biverknader

I dei kliniske studiane opplevde dei fleste pasientane reaksjonar på injeksjonsstaden, artralgi og hypersensitivitetsreaksjonar. Dei mest klinisk signifikante hypersensitivitetsreaksjonane omfattar akutt, systemisk hypersensitivitetsreaksjon, angioødem og serumsjuka. Sjå avsnitt 3.4.2 for detaljar.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer

Anbefalt behandlingsnivå for fenylalanin varierer mellom ulike land (16, 17). I Noreg er det ulike anbefalingar for barn og vaksne, sjå Tabell 1. Dei europeiske retningslinjene tilrår livslang behandling til alle pasientar med Phe-nivå over 600 $\mu\text{mol/L}$ (17), men klinikarar Legemiddelverket har vert i kontakt med tilrår ei øvre grense på 300 $\mu\text{mol/L}$. Alle pasientar bør følgast opp av spesialist.

Hovudbehandlinga ved PKU er diettbehandling, kor mengda naturleg protein (inneheld fenylalanin) er regulert ned avhengig av alvorgrad. For å kompensere for mangel på naturleg protein vert det gitt proteinerstatning, som inneheld andre aminosyrer, vitamin og mineral. For å redusere fenylalaninnivået i blodet til eit nivå som ikkje gir skade må ein halde proteininntaket på eit nivå som er under behovet til kroppen. Tolerert mengde naturleg protein (fenylalanin) kan variere over tid avhengig av bl.a. vekst, kroppsstørrelse og livssituasjon. Ernæringsfysiologar hjelp til å tilpasse dietten til kvar enkelt. Tilrådd dagleg mengde fenylalanin blir rekna om til proteinhalding mat og fordelt på 3-5 hovudmåltid. Matvarer heilt utan protein, som reint feitt og sukker kan brukast som i vanleg kosthald. Det same gjeld krydder, salt, kaffe og te. Frukt og grønnsaker inneheld lite protein. Proteinrike matvarer som kjøtt, fisk, ost, mjølk, egg og nøtter bør ein unngå, medan korn, belgfrukt og potet, med lågare proteintettleik, kan etast i små mengder. Sidan PKU-dietten ikkje inneheld nok omega-3 feittsyrer må også tran eller anna fiskeolje brukast dagleg. I Noreg får personar med PKU finansiell støtte til kjøp av proteinfattige spesialvarer (slik som mjøl, pasta, brød) og erstatningsprodukt for egg og mjølk. I tillegg er det naudsynt med proteintilskot fleire gangar dagleg. Proteinerstatningane, som er tilgjengelege på blå resept, er aminosyreblendingar som inneheld alle dei naudsynte aminosyrene utanom fenylalanin. Dei har ein spesiell smak, og det finst fleire ulike typar, både med og utan smakstilsetjing og i ulike formuleringar. Behova for fenylalanin og proteinerstatning blir endra over tid, mellom anna grunna alder og vekst.

Høge fenylalaninverdiar hos gravide har vist seg å kunne føre til redusert fostervekst, hjertefeil eller hjerneskadar og det er derfor viktig med stabil lavt fenylalaninnivå i blodet under graviditeten. Ein anbefalar derfor at kvinner som er eller ønskjer å bli gravide følgjer ein ekstra streng diett og dei får ekstra oppfølging. Slik behandling blir kalla «maternell PKU».

Personar som har ein mild form av PKU og/eller som kan bruke medikament for å redusere fenylalanin i blodet treng mindre proteinerstatning og tåler meir naturleg protein i kosten enn dei som har klassisk PKU. Fleire studiar har vist at delen av pasientar med PKU som vel å ikkje følge diett aukar med alderen (18).

1.4.3 Komparator

Firma har presentert diett som komparator for pasientar som ikkje har effekt av BH4-behandling, og BH4-behandling for pasientar som responderer på slik behandling. Legemiddelverket har ikkje validert kva som er riktig komparator, jamfør grunngjevingane i kapittel 3.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studiane som er brukt i den helseøkonomiske analysen er dei same som låg til grunn for marknadsføringsløyvet (sjå [Tabell 3](#)). BioMarin har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databasar for relevante komparatorar (diett og sapropterin) og livskvalitetsdata. Søkestrategi, søkeresultat og val av studiar er dokumentert. Legemiddelverket har ikkje ettergått og vurdert litteratursøka.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIAR

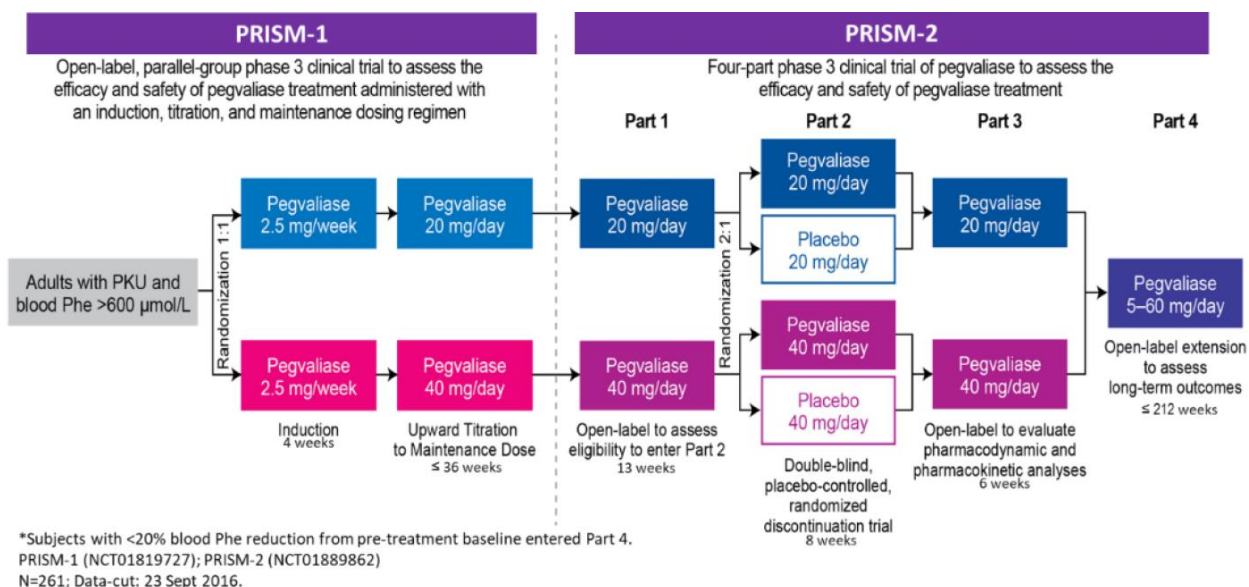
Følgjande studiar blei identifisert, og er relevante for metodevurderinga:

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studiar

Studie	PRISM-1	PRISM-2
Design	Open, ikkje-kontrollert, randomisert fase III-studie (induksjon, titrering, vedlikehald [I/T/M])	Placebokontrollert, dobbeltblinda, randomisert fase III-studie (RDT). Pasientar randomisert til anten a) halde fram med pegvaliasebehandling eller b) avslutte pegvaliase og motta placebo i 8 veker. Deretter 6 veker pegvaliasebehandling (20 eller 40 mg/dag), før oppfølgingsstudie (pegvaliasedosar optimalisert mellom 5 og 60 mg/dag) (sjå Figur 1)
Populasjon	Pegvaliase-naive pasientar ≥ 16 år med blod-Phe >600 $\mu\text{mol/L}$ (n=261)	Pasientar frå PRISM-1 med minst 20 % reduksjon i Phe-nivå etter 3-13 veker vedlikehaldsbehandling (n=215, 203 frå PRISM-1, 12 frå fase II-studien)
Intervensjon	Pasientar randomisert til induksjon (4 veker) og titrering (≤ 30 veker) opp til anten 20 mg/dag eller 40 mg/dag pegvaliase, deretter 3 veker vedlikehaldsbehandling med same dose	Pegvaliase 20 eller 40 mg/dag som framhald frå PRISM-1
Komparator	Ingen	Placebo
Primære utfallsmål	Sikkerheit og toleevne gjennom I/T/M-fase	Phe-nivå i blod
Sekundære utfallsmål	Phe-nivå i blod; ADHD RS-skår [§] ; POMS og PKU-POMS [§] ; proteininntak (medisinsk og gjennom normalt kosthald)	Proteininntak; ADHD RS-skår; PKU-POMS

[§]Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale version IV inattention subscale

[§]Profile of Mood States instruments



Figur 1. Pegvaliase fase III kliniske studiar: 165-301 (PRISM-1) and 165-302 (PRISM-2)

2.2 STUDIAR SOM PÅGÅR

Ein open oppfølgingsstudie ([NCT03694353](#), n=37) ser på effekt og sikkerheit ved dosar mellom 40 og 60 mg/dag.

2.3 STUDIAR BRUKT I INDIREKTE SAMANLIKNINGAR

PKUDOS (Phenylketonuria [PKU] Demographic, Outcomes, and Safety Registry) ([NCT00778206](#), n=1993) er eit frivillig, multisenter, observasjonsprogram i USA sponsa av BioMarin. Registeret rekrutterer pasientar med PKU og hyperfenylalaninemi som anten har brukt, bruker eller innan 90 dagar skal begynne å bruke sapropterin. Registeret inneheld mellom anna informasjon om kjønn, alder, etnisitet, geografisk region, Phe-nivå i blod, proteininntak (frå supplement og vanleg kost), genotype, Phe-toleranse, arbeidsevne, nevropsykologiske evalueringar, og uønskte hendingar i samband med sapropterin-behandling. Registreringa er til dels mangelfull², og ikkje standardisert. Stor grad av manglande data gjer det umogleg å korrigere for ei rekke relevante faktorar, slik som vekt/BMI, andre komorbiditetar, sosioøkonomisk status, IQ-skår, ADHD-skår, nevropsykiatrisk funksjonsnivå, region (og dermed fattigdomsskår for området), genotype, Phe-toleranse, og ubehandla Phe-nivå i blod. Det er dermed vanskeleg å matche desse historiske kontrollane med pasientar i PRISM-studiane. Legemiddelverket har ikkje gjort ei grundig vurdering av dei indirekte samanlikningane.

² [Interim analysis of Phenylketonuria \(PKU\) patients enrolled in the PKUDOS registry](#)

2.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Dei innsendte kliniske studiane (PRISM 1 og 2) er vurdert av EMA i samband med utferdig av MT og viser at behandling med pegvaliase reduserer fenylalaninnivået i blod til under $\leq 600 \mu\text{mol/l}$ hos majoriteten av pasientane. I samband med denne metodevurderinga er det vesentleg at det ikkje er inkludert målingar av livskvalitet i studiane til trass for at sjukdomsspesifikke og generiske måleinstrument er anbefalt for pasientgruppa. BioMarin har inkludert ei uttømmende liste over studiar aktuelle for bruk i dei indirekte samanlikningane, men grunngjevinga for kvifor dei har valt PKUDOS-registeret framfor dei andre studiane er ikkje tilstrekkeleg. Dette er særskilt viktig i lys av relevant informasjon som manglar i dei amerikanske registerdataa som er brukt, m.a. sosioøkonomisk status. Jamfør argumenta i avsnitt 3.1.4. meiner Legemiddelverket at det er sentralt med ei betre grunngjeving for kvifor ein har valt amerikanske registerdata når det finst europeiske tilgjengeleg.

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

3.1.1 Norsk klinisk praksis

Det er forventet at pegvaliase vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale, altså til pasientar over 16 år med ukontrollert fenylalaninnivå i blod (mellom 600 og 1200 $\mu\text{mol/L}$). BioMarin har kontakta det norske fagmiljøet ved Oslo universitetssjukehus og sendt inn oversikt over PKU-pasientar i norsk klinisk praksis (Tabell 4).

Tabell 4. Oversikt over PKU-pasientar i Noreg (kjelde: innsendt dokumentasjon frå BioMarin)

	Pasienttal, n	Utrekningar (% av populasjon)
Pasientpopulasjon		
Tal på pasientar ≥ 16 år	120	(100 %)
Følgd opp i klinikk	110	(91,7 %)
Ikkje følgd opp i klinikk	10	(8,3 %)
Behandling		
Sapropterin	24	(20,0 %)
Diett	77	(64,2 %)
Phe-fattig diett	72	(60,0 %)
LNAAs + delvis diett	5	(4,2 %)
Ingen behandling	16	(13,3 %)
Phe-nivå		
<600 $\mu\text{mol/L}$	61	(50,8 %)
<120 $\mu\text{mol/L}$	4	(3,3 %)
120-600 $\mu\text{mol/L}$	57	(47,5 %)
>600 $\mu\text{mol/L}$	54	(45,0 %)
600-1200 $\mu\text{mol/L}$	40	(33,3 %)
>1200 $\mu\text{mol/L}$	14	(11,7 %)
Behandling v Phe >600 $\mu\text{mol/L}$		
		(% av 44 følgd i klinikk med Phe >600 $\mu\text{mol/L}$)
Sapropterin	9	(20 %)
Diett	32	(72 %)
Ingen behandling	14	(8 % - 4/44, 10 ikkje følgd opp i klinikk)

LNAAs – Large neutral amino acids, Phe – fenylalaninnivå i blod

3.1.2 Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Hovudstudien (PRISM-2) er ein randomisert studie der ein del av pasientane avslutta behandling i ein periode på 8 veker og fekk placebo, før dei gjekk tilbake på vedlikehaldsdosen med pegvaliase. BioMarin har supplert denne studien med historiske data frå PKUDOS-registeret for komparatorpopulasjonane

³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

behandla med berre diett og med både diett og saproterin (19). Baseline data for pasientpopulasjonen inkludert i PRISM1 er presentert i Tabell 5.

Tabell 5. Baseline data for intent-to-treat-populasjonen i PRISM-1

	Måleverdiar	n
Karakteristikkar		
Alder (gj.snitt (SD), år)	29,2 (8,8)	261
Kjøn (Kvinner, n (%))	130 (49,8)	261
Høgde (gj.snitt (SD), cm)	168,1	260
BMI (gj.snitt (SD), km/m ²)	28,4 (6,7)	260
Protein		
Totalt inntak (gj.snitt (SD), g/dag)	64,9 (32,2)	250
Inntak frå vanleg diett (gj.snitt (SD), g/dag)	38,5 (27,7)	250
Inntak frå medisinsk diett (gj.snitt (SD), g/dag)	26,3 (28,5)	250
Inntak frå medisinsk diett (n (%))	149 (57,1)	250
> 75 % av inntak frå medisinsk diett (n (%))	41 (15,7)	250
Fenylalanin		
Inntak (gj.snitt (SD), mg/dag)	1700,2 (1194,4)	250
Nivå i blod (gj.snitt (SD), µmol/L)	1232,7 (386,4)	261

BMI – Body mass index

3.1.3 Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Føresetnadane for den helseøkonomiske modellen er oppsummert og vurdert i avsnitt 3.5.

3.1.4 Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det manglar vesentleg informasjon om pasienthistorikk i studiane. Mangelen på historiske data gjer det utfordrande å vurdere i kor stor grad studiepopulasjonane er relevante for norsk pasientpopulasjon. I vurderinga av utfallsmåla i studiane er det sentralt å vite i kor stor grad studiedeltakarane har etterlevd diettrestriksjonane i oppveksten, då både noverande og historisk Phe-nivå har vist seg å kunne spele inn på funksjonsnivået til pasientane. Vi meiner det er ein svakheit at det ikkje er justert eller kontrollert for diettetterleving (compliance) i pasientpopulasjonane. I hovudstudien blei heller ikkje pasientane titrert opp til kva dei maksimalt kunne tolerere før oppstart av behandling. Fagmiljøet påpeiker overfor BioMarin at behandling berre vil vere aktuelt for pasientar med svært godt funksjonsnivå, ettersom behandlinga krev mykje oppfølging og har potensielt alvorlege biverknader. Legemiddelverket har ikkje undersøkt kor vidt denne høgt fungerande populasjonen skil seg frå studiepopulasjonen, og vi kan derfor ikkje seie om studiepopulasjonen og utfalla er relevante for norsk klinisk praksis.

Vidare meiner Legemiddelverket at det særleg er utfordringar knytt til bruk av det amerikanske PKUDOS-registeret for indirekte samanlikningar med historiske kontrollar. Sosioøkonomiske forhold frå europeiske studiar kan på generell basis ventast å vere meir representative for Noreg enn amerikanske, og det er eit europeisk PKU-register (KAMPER) tilgjengeleg (20). BioMarin har likevel valt å bruke data frå det amerikanske registeret som bakgrunn for komparator, men grunngir ikkje valet. Behandling av PKU er avhengig av oppfølging, ein kostbar spesialdiett og ofte dyr medisinsk behandling. I Noreg er behandlingstakstnader, inkludert spesialdiett, i all hovudsak dekt av det offentlege, mens helsesystemet i USA er basert på private forsikringsordningar. Slike forskjellar kan påverke korleis pasientane blir behandla i oppveksten, og kan også ventast å påverke etterleving i notid. I tillegg kan andre sosioøkonomiske forhold (som til dømes utdanningsnivå, overvekt og komorbiditetar) vere viktige for den generelle livskvaliteten og etterleving til behandlinga. Slik informasjon er ikkje inkludert eller mangelfullt registrert i PKUDOS-registeret som dannar grunnlaget for komparatorarmen i den indirekte samanlikninga.

3.2 INTERVENSJON

3.2.1 Norsk klinisk praksis

Jamfør dokumentasjonen til BioMarin er det venta at bruk av pegvaliase i norsk klinisk praksis blir i samsvar med preparatomtalen til Palyngiq (15). Pegvaliase blir administrert subkutant og doseringa må tilpassas kvar enkelt pasient for igangsetting og opptitrering (sjå avsnitt 1.4.1). Sidan norske PKU-pasientar blir følgd og behandla PKU teamet ved Senter for sjeldne sjukdomar ved Oslo universitetssjukehus, er det venta at klinikarar ved senteret vil vere ansvarlege for og koordinere pegvaliasebehandling i Noreg. BioMarin har estimert at igangsetting av behandling er aktuelt for 4-5 pasientar årleg dei næraste åra. Klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med meiner dette er eit plausibelt estimat i samband med ei eventuell innføring av pegvaliasebehandling, men at det truleg vil tilkomme færre nye pasientar i dei etterfølgande åra.

3.2.2 Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering av pegvaliase tilpassast kvar enkelt pasients effekt og immunrespons. Doseringa frå PRISM-2 er forventast å gjelde i norsk klinisk praksis.

3.2.3 Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Doseringa av pegvaliase følger dei kliniske studiane, men fordelinga av pasientar per doseringsregime er estimert av BioMarin. Andre føresetnader og vurdering av den helseøkonomiske modellen er oppsummert i avsnitt 3.5.

3.2.4 Legemiddelverkets vurdering

Behandling med pegvaliase inneber tre trinn: 1) induksjon 2) titrering og 3) vedlikehald. EMA har i utferding av marknadsføringsløyve (21) gjort ei grundig vurdering av dosering og posologi. Legemiddelverket gjer ingen vurderingar utover desse.

3.3 KOMPARATOR

3.3.1 Norsk klinisk praksis

Behandlingstilbudet for pasientar over 16 år med PKU er diett og eventuell behandling med sapropterin for dei pasientane som har tilstrekkeleg restfunksjon av BH4. I Noreg har pasientar tilgang til offentleg stønad som i stor grad kompenserer for meirutgiftene i samband med diett og det kan også søkast om støtte til andre velferdstiltak (2). Det er relativt høg grad av diettetterleving i populasjonen (tal frå BioMarin tilseier om lag 50 % diettetterleving blant norske PKU-pasientar), men mange tar eit medvite val om å introdusere meir naturleg protein i kosten og overskrid dermed tilrådde behandlingsmål. Sjå elles kap. 1.4.2.

3.3.2 Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Aktuelle komparatorar kan vere fenylalaninfattig spesialdiett for pasientar utan restfunksjon av PAH, og diett i eller utan kombinasjon med sapropterin for pasientar med restfunksjon av PAH. Ingen direkte studiar som samanliknar sikkerheit og effekt av sapropterin og pegvaliase er utført. I mangel på relevante komparatorar i hovudstudien, ligg justerte indirekte samanlikningar (MAIC) (22) med data frå eit amerikansk PKU-register (PKUDOS) til grunn i den kliniske dokumentasjonen (19).

3.3.3 Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I innsend HØ modell presenterer BioMarin Phe-redusert diett og Phe-redusert diett med sapropterin-behandling som komparator og legg til grunn 12 % diettetterleving (følger dietten strikt, «compliance»). Andre føresetnader for den helseøkonomiske modellen er oppsummert og vurdert i avsnitt 3.5.

3.3.4 Legemiddelverkets vurdering

Data frå Noreg viser at vaksne personar med PKU i stor grad følger ein relativt streng diett (23), men mange inkluderer meir og meir naturleg protein i kosten (9). Rundt 60 % av PKU-tilfella i Nord-Europa er rekna å vere alvorleg PKU utan effekt av sapropterin-behandling (21). Legemiddelverket har ikkje gjort noko vurdering av kor mange som er ukontrollert på streng diett (med ev. sapropterin-behandling) eller behovet for å halde streng diett heile livet, men den relativt høge graden av diettetterleving i norsk pasientpopulasjon skil seg frå dei frå 12 % som BioMarin har lagt til grunn i den innsendte helseøkonomiske modellen. Gitt at pasientane i dei kliniske studiane måtte ha avslutta behandling ved sapropterin for å bli inkluderte i studiane, er det dessutan uklart om kombinasjonen av sapropterin og pegvaliase har større statistisk og klinisk effekt enn kvar av behandlingalternativa åleine.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Effekt av pegvaliase er målt som reduksjon i Phe-nivå i blod. Fenylalaninnivået blei redusert til under 600 µmol/l hos 54, 69 og 72 % av pasientane med utilstrekkeleg kontroll etter høvesvis 12, 24 og 36 månaders pegvaliasebehandling. Ikkje-signifikante endringar i kognitiv kapasitet blei observert. Proteininntaket auka med 4 gram (median 80 % auke) hos pasientar som fullførte 12 månader behandling. Nesten ein av tre pasientar trekte seg frå studien, og oppfølgingsdata for desse er ikkje tilgjengelege. Dei viktigaste effektmåla frå dei kliniske studiane er oppsummert av EMA (21) og skildra i Tabell 6.

Tabell 6. Oppsummering av utfallsmål for effekt i PRISM1 og PRISM2.

Effect	Short description	Unit	Treatment	Control	Uncertainties / Strength of evidence	References
Favourable Effects						
Change in blood Phe	Change from baseline LS mean (95% CI)	µmol/L	Pooled active - 20 mg/day vs placebo: -923.3 (-1135.04 to -711.46)	Pooled active - 40 mg/day vs placebo: -638.3 (-858.97 to -417.57)	Data confirm the PD effect of pegvaliase (p<0.0001). Of the initial PKU patients included in study 165-301 about 27% of the patients discontinued prior to enrolment in part 4 of study 165-302	Study 165-302 part 2
Change in ADHD Inattention score	Mean (SD) change from baseline to month 24	points	<20 mg/day: -6.0 (5.4)	≥20 - <40 mg/day : -6.0 (5.4)	Data is based on all 261 patients who started on pegvaliase in study 165-301. Data pertains to open label data only. Similar results were observed for the PKU-POMS assessment.	Study 165-301 Study 165-302 part 4
Change in intake of natural proteins	median (min, max)	%	RDT population: 79.3 (-42, 727)	non-RDT population: 29.7 (-77, 358)	Consistent results throughout clinical studies	Study 165-302 part 4

3.4.2 Biverknader

Biverknader henta frå produktomtalen til Palynziq (15) er gitt i Tabell 7. Dei utheva biverknadane er nærare omtalt i avsnittet under.

Tabell 7. Biverknader hos pasientar (n=285) behandla med pegvaliase. Frekvensane innan kvart organklassesystem sett opp etter minkande alvorgrad.

Organklassesystem	Biverknad	Igangsetting/titrering ¹	Vedlikehald
Blod og lymfatiske organ	Lymfadenopati	10 %	12 %
Immunsystemet	Hypersensitivitetsreaksjonar	65 %	58 %
	Akutt systemisk hypersensitivitetsreaksjon	5 %	2 %
	Angioødem	6 %	3 %
	Serumsjuke	2 %	1 %
Nevrologiske	Hovudverk	42 %	46 %
Respirasjonsorgan	Hoste	19 %	21 %
Gastrointestinale	Abdominal smerte	19 %	27 %
	Kvalme	25 %	27 %
	Oppkast	19 %	25 %
Hud	Alopeci	7 %	22 %
	Urticaria	25 %	21 %
	Utslett	33 %	23 %
	Pruritus	25 %	22 %
	Erytem	11 %	5,7 %
	Hudeksfoliasjon	0 %	2 %
	Makupapuløst utslett	4 %	2,9 %
Muskel, bindevev og skjelett	Artralgi	78 %	62 %
	Myalgi	11 %	11 %

	Hevelse i ledd	6 %	3 %
	Stivheit i musklar og skjelett	4 %	5 %
	Stive ledd	6 %	2 %
Reaksjonar på administrasjonsstaden	Reaksjon på administrasjonsstaden	90 %	64 %
Undersøkingar	Hypofenylalaninemi	15 %	61 %
	Redusert komplement C3 ³	66 %	73 %
	Redusert komplement C4 ³	64 %	35 %
	Auka nivå av hs CRP ⁴	17 %	9 %

¹Tida før det blir oppnådd fenylalaninnivå i blod <600 µmol/l mens på ein stabil dose. Gjennomsnittleg behandlingsvarigheit 12 mnd i igangsetting- og titreringsfasen mot 28 mnd i vedlikehaldsfasen

²Dekker ei rekke ulike omgrep, inkl. akutte systemiske hypersensitivetsreaksjonar. Kan manifestere seg som ei rekke symptom, inkl. angioødem, serumsjuke, utslett og urticaria.

³Definert som endring frå normal-høg baseline komplementverdi til låg baseline komplementverdi

⁴Gjenspeglar høg sensitiv CRP-nivå (hs-CRP) over øvre normalgrense (>0,287 mg/dl) over ein 6-månadersperiode

Dei fleste pasientane i dei kliniske studiane opplevde biverknader. Frekvensen av biverknader var høgast i igangsetting- og titreringsfasen, som fell saman med perioden då titer av IgM- og anti-PEG-antistoff var høgast, og blir redusert over tid. Dei vanlegaste biverknadane var reaksjonar på injeksjonsstaden (93 %) og artralgi (85 %). Reaksjonane på injeksjonsstaden varte i snitt i 9 dagar, mens episodane med artralgi spant frå 1 til over 900 dagar (gjennomsnitt 15 dagar). Hos 7 % varte artralgien i meir enn 6 månader og 5 % fekk så alvorlig smerte at det var til hinder for dagleg sjølvpleieaktivitet. I tillegg opplevde 47 % av pasientane kutane reaksjonar (ikkje avgrensa til injeksjonsstaden) som varte i minst 14 dagar.

Totalt fekk 75 % (213/285) av pasientane hypersensitivetsreaksjonar. Reaksjonane var hyppigast under igangsetting/titreringsfasen (65 %, 921 episodar), og gjekk noko ned i vedlikehaldsfasen (58 %, 491 episodar). Fem prosent av episodane resulterte i at behandlinga blei avbroten. Totalt opplevde 16/285 (6 %) akutte systemiske hypersensitivetsreaksjonar. Åttiåtte prosent av desse oppstod innan den første timen etter injeksjonen med pegvaliasse. Desse reaksjonane samsvarte med type III immunkompleksmediert hypersensitivitet og hos 4 pasientar (1 %) blei dei vurdert som alvorlege.

Alle pasientane i dei kliniske studiane utvikla ein vedvarande total anti-pegvaliasseantistoffrespons (Tab) og dei fleste pasientane blei positive innan fire veker. Nøytraliserande antistoff (NAb) som er i stand til å hemme PAL-enzymaktivitet, blei registrert hos de fleste pasientane over tid; 78 % testa positivt for NAb eitt år etter behandlingstart og oppretthaldt stabile NAb-titer gjennom heile den langsiktige behandlinga.

Pasientar med lågare antistofftiter hadde høgare pegvaliassekonsentrasjonar i blod grunna mindre immunmediert pegvaliasseclearance. Desse pasientane hadde derfor høgare risiko for å utvikle hypofenylalaninemi. Pasientane som hadde høgare antistofftiter kravde større dosar for å overvinne clearance og oppnå reduksjon av fenylalanin i blodet. Det var stor variabilitet i antistofftiter mellom pasientane, men antistofftiteret var stabilt ved langsiktig behandling og doseaukingar blei ikkje assosiert med ein korresponderande auke i titer. Gjennomsnittlege dosenivå blei difor stabilisert ved langvarig behandling medan den terapeutiske effekten blei oppretthalden.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Det er ikkje måla livskvalitet direkte i dei kliniske studiane. I innsendt dokumentasjon har BioMarin lagt til grunn Phe-nivå i blod som eit surrogatendepunkt for HRQoL, og nyttevektene i innsendt modell er henta frå eit Delphi-panel samansett av utvalde amerikanske ekspertar innan fagfeltet. Ekspertane i panelet vurderte ulike helsestatusar ved bruk av EQ-5D-5L og ein Visual Analogue Scale (VAS). BioMarin viser til ein studie av Bosch et al. (7) og baserer modellstrukturen i den innsendte HØ-modellen på ein tydeleg assosiasjon mellom helsereelatert livskvalitet og fenylalaninnivå i blod.

3.4.4 Legemiddelverkets vurdering

Dei kliniske studiane viser at pegvaliase har god effekt på Phe-nivået i blod, men seier ingenting om den kliniske relevansen og følgeleg samanhengen mellom livskvalitet og fenylalaninnivå i blod. Studien av Bosch et al. (7) som BioMarin refererer til viser at personar med PKU har gjennomgåande god livskvalitet. Desse resultatane er også støtta av tidlegare studiar (6, 8), og ei systematisk oversikt av Burlina et al. (24) viser at livskvaliteten til tidleg behandla PKU-pasientar ikkje skil seg frå kontrollpopulasjonen. Det er heller ikkje signifikant høgare førekomst av psykiatriske lidningar eller sosiale utfordringar hos pasientgruppa. Også dei europeiske retningslinjene konkluderer med at samanhengen mellom Phe-nivå i blod hos vaksne og livskvalitet er usikker (17).

Betydinga av å senke Phe-nivå i blod hos vaksne er ikkje fullt ut forstått; det er vanskelig å skilje konsekvensar av god kontroll hos vaksne frå konsekvensar av god kontroll gjennom barneåra (17). Den kliniske relevansen av redusert Phe-nivå på kognitiv funksjon eller livskvalitet er derfor ikkje godt nok dokumentert. Sidan det ikkje er måla livskvalitet i PRISM-studiane er likevel Legemiddelverket einig i at Phe-nivå i blod utgjer det beste tilgjengelege surrogatendepunktet i denne saka. Legemiddelverket støtter også vurderinga om at generiske måleinstrument kan vere til dels dårleg eigna til å fange opp endringar i livskvalitet hos pasientar med PKU. BioMarin har identifisert fleire studiar som rapporterer nyttevekter basert på EQ-5D i tråd med retningslinjene til Legemiddelverket, men argumenterer blant anna med at dei identifiserte studiane ikkje er representative for ein amerikansk pasientpopulasjon då dei tek utgangspunkt i pasientar frå andre land (mellom anna Storbritannia og Tsjekkia). Legemiddelverket kan forstå denne argumentasjonen i eit amerikansk perspektiv, men tilsvarande vil resonnementet også gjelde motsett veg; nyttevekter særskilt tilpassa og utarbeida for ein amerikansk pasientpopulasjon kan ikkje ventast å vere representative for Noreg. Vi meiner derfor at BioMarin si grunngeving for å bruke helsereelatert livskvalitetsdata frå Delphi-panelet framfor å basere livskvalitetsvektene på studiedata frå litteraturen ikkje er tilstrekkeleg og kan ikkje godta innsendt effektdokumentasjon slik han er presentert. Sjå også avsnitt 3.5.2 for vurdering av nyttevektene i den helseøkonomiske modellen.

3.5 OPPSUMMERING AV HELSEØKONOMISK MODELL

3.5.1 Innsendt helseøkonomisk modell (i forhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

3.5.1.1 Modellstruktur

BioMarin har sendt inn ein kostnad-nytte-analyse basert på ein Markov-modell med seks helsestadium for å berekne kostnadseffektiviteten av pegvaliase til behandling av PKU. Det er gjennomført to analyser for å dekke relevant pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis:

- Pegvaliase vs. beste støttebehandling (diett)
- Pegvaliase vs. sapropterin

Helsestadia i modellen er definert utifrå Phe-nivå i blod, og død (absorberande stadium):

Helsestadia	Nyttevekter
Ukontrollert PKU, Phe-nivå i blod over 1200 $\mu\text{mol/L}$	0,43
Ukontrollert PKU, Phe-nivå i blod mellom 600 og 1200 $\mu\text{mol/L}$	0,62
Dårleg kontrollert PKU, Phe-nivå i blod mellom 360 og 600 $\mu\text{mol/L}$	0,78
Kontrollert PKU, Phe-nivå i blod mellom 120 og 360 $\mu\text{mol/L}$	0,83
Normal PKU, Phe-nivå i blod under 120 $\mu\text{mol/L}$	0,87
Død	

Modellen har ein livstidshorisont med årlege syklusar og startalder er 16 år. Åtti prosent av pasientane starta i modellstadiet *Phe-nivå i blod mellom 600 og 1200 $\mu\text{mol/L}$* mens resten (20 %) starta i stadiet *Phe-nivå i blod over 1200 $\mu\text{mol/L}$* . Pasientane kan anten bli verande eller flytte til andre helsestadium etter kvar syklus. Årleg overgangssannsyn er henta frå ein MAIC BioMarin har gjennomført.

BioMarin legg følgjande føresetnader til grunn i modellen

- Overgangssannsyna henta frå BioMarin sin MAIC er forventa å variere dei første 4 syklusane og er deretter konstante (inntil 100 år, lik overgangssannsynet frå år 4).
- Uønskte hendingar førekjem berre i det første året/syklusen, og nyttetap og kostnader knytt til uønskte hendingar er derfor berre modellert i den første syklusen. BioMarin har valt å berre inkludere nyttetap og kostnader knytt til immunrelaterte hendingar. Ingen andre uønskte hendingar frå PRISM-studiane er inkludert.
- Ved baseline er det forventa at alle pasientane får PKU-diett. Kostnader knytt til PKU-diett er derfor inkludert i alle armene i analysen, altså både til pegvaliase-armen, sapropterin-armen og støttebehandlingsarmen. Kostnadsskilnader mellom armene kjem av ulik etterleving og redusert behov for spesialdiett som følgje av pegvaliasebehandling (pegvaliase-armen).
- Mortaliteten er sett lik generell, norsk mortalitetsrate, ettersom PKU ikkje påverkar forventa levealder.
- Forventa etterlevingsrate er sett til 92 % for sapropterin + PKU-diett, 12 % for PKU-diett aleine, og 81,4 % for pegvaliase-gruppa. Denne føresetnaden er brukt to gonger i modellen:

- Etterlevingsraten er brukt i MAICen for å berekne overgangssannsyn mellom stadium og dermed fordeling av pasientar i kvart stadium, og påverkar slik både effekt og kostnader
 - Etterlevingsraten er òg brukt i berekning av behandlingstkostnad for kvar arm, der total behandlingstkostnad blir multiplisert med etterlevingsraten.
- Dei ulike stadia har ulik forventa ressursbruk og behandlingstkostnader. Kostnader knytt til ressursbruk er direkte knytt til skilnader i Phe-nivå i blod. Følgande kostnader er inkludert i modellen:
 - Legemiddelkostnader for pegvaliase og sapropterin
 - Kostnader til premedisinering før pegvaliasebehandling
 - Phe-redusert diettkostnader
 - Kostnader knytt til uønskte hendingar
 - Kostnader til annan ressursbruk knytt til kvart helsestadium
 - Kostnader til ressursbruk ved kvar av fasane for initiering, titrering og vedlikehald av pegvaliasebehandling
- BioMarin har lagt inn eit forventa overslag for fordeling av pegvaliasedosering i vedlikehaldsfasen, men har ikkje inkludert referansar for kva føresetnader som ligg til grunn for overslaget, og har heller ikkje forklart kvifor doseringsregimet frå hovudstudien ikkje blir brukt i modellen.
- Dei kliniske ekspertane BioMarin har kontakta meinte at initierings- og titreringsfasen vil krevje 1 ekstra spesialistbesøk og 1 ekstra besøk hos klinisk ernæringsfysiolog kvar månad, altså seks ekstra besøk hos kvar. I modellen har BioMarin knytt behovet for ekstra oppfølging av helsepersonell til doseringsregimet i vedlikehaldsfasen. Pasientar som t.d. får vedlikehaldsdose 5-10 mg/dag (12,5 %) er førespegla å bruke 9 veker i induksjons- og titreringsfasene, og dermed tre spesialistbesøk og tre besøk hos ernæringsfysiolog. Pasientar på høgare dosar (87,5 %) er forventa å bruke 24 veker i initierings- og titreringsfasen, og er førespegla seks besøk hos spesialist og seks hos ernæringsfysiolog. Overslaget i modellen er dermed 5,6 legebesøk hos spesialist og 5,6 legebesøk hos klinisk ernæringsfysiolog det første halvåret for pasientar i pegvaliasearmen.
- Det er forventa at aktiv behandling med anten sapropterin eller pegvaliase vil senke Phe-nivå i blodet og redusere inntak av Phe-redusert spesialkost. Kostnadsestimatet for full PKU-diett er basert på kostnader til proteintilskot og Phe-reduserte matvarer. BioMarin føreset at pasientar på sapropterin vil bruke ressursar tilsvarande 75 % av PKU-dietten. For pegvaliasegruppa er bruken 55 % det første året og 25 % i påfølgande år gjennom heile modellperioden.
- BioMarin forventar at pegvaliase vil bli administrert av pasienten sjølv, og inkluderer difor ingen ekstra kostnader knytt til legemiddeladministrasjon.

3.5.1.2 Resultat i firmaets analyse

BioMarins basecase for samanlikninga av pegvaliase vs. diett er i Tabell 8. Ein årleg diskonteringsrate på 4 % gjeld for alle kostnader og effektar. BioMarin har ikkje søkt pris i Noreg enno og legg gjeldande pris i den amerikanske marknaden til grunn.

Tabell 8. Resultat frå BioMarins basecase for pegvaliase vs. Diett

Per pasient	Pegvaliase	Diett	Forskjell
Total life years	22,90	22,90	-
Total QALYs	17,41	11,58	5,83
Treatment cost	46 581 743	-	46 581 743
<i>Phe-restricted diet cost</i>	1 247 066	601 350	645 716
<i>Premedication use cost</i>	20 187	-	20 187
<i>Resource use cost</i>	91 286	171 489	- 80 202
<i>AE cost</i>	713	-	713
<i>Indirect costs</i>	-	-	-
Total costs	47 940 995	772 839	47 168 157
ICER			8 085 995

BioMarins basecase for samanlikninga av pegvaliase vs. sapropterin er gitt i Tabell 9. Ein årleg diskonteringsrate på 4 % gjeld for alle kostnader og effektar.

Tabell 9. Resultat frå BioMarins basecase for pegvaliase vs. sapropterin.

Per pasient	Pegvaliase	Sapropterin	Forskjell
Total life years	22,90	22,90	-
Total QALYs	17,48	14,54	2,95
Treatment cost	46 581 743	23 366 712	23 215 031
<i>Phe-restricted diet cost</i>	1 247 066	3 758 439	- 2 511 373
<i>Premedication use cost</i>	20 187	-	20 187
<i>Resource use cost</i>	97 644	138 431	- 40 787
<i>AE cost</i>	713	-	713
<i>Indirect costs</i>	-	-	-
Total costs	47 947 353	27 263 582	20 683 771
ICER			7 022 976

BioMarin legg lik pris for alle styrkar ferdigfylte pegvaliasesprøyter til grunn i sine budsjettberekningar. Årlege legemiddelkostnader per pasient etter år 1 (vedlikehaldsbehandling) estimerer dei til 2,5 millionar kroner. Med estimerte 20 pasientar i år 5, og med BioMarins eige estimat for gjennomsnittleg vedlikehaldsdose, vil legemiddelkostnaden ved innføring av pegvaliase vere 50 millionar kroner. Ettersom det ikkje er søkt om pris i Noreg, er det usikkert kva faktisk budsjettverknad ei eventuell innføring av metoden vil ha for spesialisthelsetenesta sitt årlege legemiddelbudsjett. Behandlinga er i utgangspunktet livslang, og det er uvisst om vedlikehaldsdosen vil variere over tid. Fagmiljøet trur ikkje det vil vere eit stort årleg tilfang av nye pasientar.

3.5.1.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

BioMarin har utført einvegs sensitivitetsanalyser som viser at den mest utslagsgjevande parameteren i BioMarins basecase (for begge komparatorar) er nyttevektene knytt til kvart helsestadium. I analysen pegvaliase vs. diett varierer IKER mellom 7,6 millionar NOK/QALY og 9 millionar NOK/QALY når vi varierer nyttevektene. Tilsvarende resultat i pegvaliase vs. sapropterin-analysen er 6,6 millionar NOK/QALY og 7,6 millionar NOK/QALY.

3.5.2 Legemiddelverkets vurdering

3.5.2.1 Modellstruktur

Legemiddelverkets retningslinjer seier at den helseøkonomiske modellen skal gje ei best mogeleg skildring av sjukdomsløpet, og vere representativ for norsk klinisk praksis (25). Modellen til BioMarin har seks helsestadium tilpassa amerikanske forhold. Dei europeiske retningslinjene definerer tilstrekkeleg kontrollert PKU som Phe-nivå i blod under 600 $\mu\text{mol/L}$, mens det i norsk klinisk praksis er ønskeleg med Phe-nivå under 300 $\mu\text{mol/L}$. I modellen, derimot, er det berre Phe-nivå i blod under 120 $\mu\text{mol/L}$ som er definert som velkontrollert PKU, og samsvarer dermed ikkje med norsk klinisk praksis. Legemiddelverket meiner den mest relevante modellstrukturen for norsk klinisk praksis inkluderer følgjande fire helsestadium:

- Phe-nivå i blod over 600 $\mu\text{mol/L}$
- Phe-nivå i blod 300-600 $\mu\text{mol/L}$
- Phe-nivå i blod under 300 $\mu\text{mol/L}$
- Død

Slik modellen er bygd opp, er det dobbeltelling av behandlingsetterleving. Etterlevingsraten inngår både i berekning av overgangssannsyn og dermed pasientfordeling i ulike stadium med tilhøyrande kostnader og effektgevinstar, og i berekning av totalkostnader per behandlingsarm (12 % for kostnader knytt til diett-armen, 92 % for sapropterin-armen og 81,4 % for pegvaliase-armen). Den forventede etterlevingsraten for diett (12 %) er dessutan basert på tal frå USA, og er mykje lågare enn den forventede raten i norsk klinisk praksis (over 50 %) som BioMarin har fått opplyst frå norske kliniske ekspertar. Dette er også bekrefta av klinikarar Legemiddelverket har vore i kontakt med.

Legemiddelverket ser to viktige utfordringar med måten uønskete hendingar er modellert i analysen. For det første er det berre nyttetap og kostnader knytt til akutte hypersensitivitetsreaksjonar som inngår i modellen. Ingen andre hendingar er inkludert. Eksklusjon av andre uønskete hendingar går i favør av pegvaliasebehandlinga, ettersom dei fleste uønskete hendingar var registrert i intervensjonsarmen. Dessutan var det ein stor del av pasientane (nær 1 av 3) i intervensjonsarmen som avslutta behandlinga. Desse pasientane er ikkje fanga opp i analysen. Den helseøkonomiske analysen burde inkludere alle hendingar og følgene deira for heile pasientpopulasjonen som fekk behandling i studien for å kunne femne verdien og kostnadseffektiviteten av pegvaliasebehandling.

Vidare er uønskte hendingar som vart registrert etter det første året ikkje inkludert i modellen. Sjølv om studiedata viser at uønskte hendingar i vedlikehaldsfasen var noko mildare og færre enn i dei to første fasane (Tabell 7), støtter det ikkje å ekskludere desse i modellering av livslang behandling.

3.5.2.2 *Nyttevekter*

I innsendt modell påverkar pegvaliasse berre livskvalitet og ikkje levetid (mortalitet). Nyttvektene har, som vist i sensitivitetsanalysane, størst innverknad av alle parametrane på resultata, og slik det kjem fram av drøftinga i avsnitt 3.4.4 kan ikkje Legemiddelverket godta Delphi-panelet som utgangspunkt for nyttevektene i den helseøkonomiske modellen. Dokumentasjonen som ligg til grunn for nyttevektene i innsendt modell avvik også frå Legemiddelverket sine retningslinjer (25) på følgande punkt:

- BioMarin har ikkje gjennomført eit systematisk litteratursøk for nyttevekter. I formøte med BioMarin etterspurte Legemiddelverket dette, for å identifisere relevante nyttevekter og ha moglegheit til å bruke europeiske nyttevekter (7, 26, 27), verdsett med UK tariffar, i den helseøkonomiske modellen.
- Delphi-panelet vurderte livskvalitet ved dei ulike helsetilstandane både ved bruk av EQ-5D-5L og VAS, men BioMarin valde VAS-skalaen som grunnlag for nyttevektene i modellen. Legemiddelverket sine retningslinjer er tydelege på at EQ-5D skal brukast dersom ikkje empiriske grunnar talar mot dette.
- Det er brukt ein amerikansk algoritme for å mappe nyttevektene.
- Nyttvektene er ikkje aldersjusterte.
- Nyttetap knytt til akutte hypersensitivitetsreaksjonar er henta frå ein enkeltstudie.

Gitt desse forholda kan ikkje Legemiddelverket validere nyttevektene brukt i analysen, eller vurdere om desse er representative for den norske pasientpopulasjonen.

3.5.2.3 *Oppsummert vurdering*

Legemiddelverket har på dette grunnlaget ikkje utreia saka vidare. Dei naudsynte oppdateringane og endringane i datagrunnlaget, inkludert nyttevekter og økonomisk modell, som må gjerast for å kunne komme i mål med metodevurderinga er svært omfattande og vil truleg svare til ein ny innlevering med påfølgande ny vurdering. Vi har derfor heller ikkje kontakta BioMarin for etterspørje supplerande dokumentasjon i saka.

Legemiddelverket har ikkje validert eller godtatt innsendt helseøkonomisk modell eller dei dataa som er brukt i innsendt modell. Modellen og dataa som er brukt i den kan derfor ikkje refererast til i framtidige utreiingar som valid.

4 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket meiner at innsendt dokumentasjon i denne metodevurderinga ikkje gir tilstrekkeleg grunnlag for å berekne nytten av pegvaliasebehandling. Vi har følgeleg ikkje vurdert nytte, ressursbruk og alvorsgrad ved bruk av pegvaliase til behandling av vaksne med ukontrollert PKU. Sjølv om vi meiner at effekten av pegvaliase på surrogatendepunktet (fenylalaninnivå i blod) er dokumentert gjennom dei to fase III-studiane, er den kliniske samanhengen med livskvalitet usikker. I tillegg har innsendt dokumentasjon vesentlege manglar og avvik frå Legemiddelverkets retningslinjer og norsk klinisk praksis på sentrale punkt.

Sidan innsendt dokumentasjon ikkje gir grunnlag for å etablere klinisk plausible estimat for livskvalitet i pasientpopulasjonen, meiner Legemiddelverket det er stor uviss i den helseøkonomiske analysen. Vi ser likevel ikkje bort frå at det kunne vore mogeleg å redusere noko av uvissa i berekningane dersom BioMarin hadde gjort omfattande endringar i strukturen og føresetnadane for modellen. Mykje av nyttegevinsten i innsendt modell er basert på ein lågare grenseverdi for fenylalaninnivå i blod (<120 $\mu\text{mol/l}$) enn det som blir brukt i norsk klinisk praksis, og for å kunne vurdere nytte ville det vore naudsynt å endre modellstrukturen slik at han blir relevant for norske forhold (drøfta i avsnitt 3.5.2). Mellom anna ville det vore naudsynt å bruke livskvalitetsdata frå europeiske studiar og i større grad ta høgde for biverknader av pegvaliase i modellen. Dersom ein legg ein grenseverdi på <600 $\mu\text{mol/l}$ til grunn og tar høgde for at biverknadsprofilen også vil påverke livskvaliteten til pasientane, reknar vi IKER i BioMarin sine basecase som urealistisk låge. Sjølv om vi ikkje ser bort frå at det med tilstrekkelege endringar kunne ha vore grunnlag for å berekne ein klinisk plausibel IKER, er IKER i innsendt basecase svært høg (over 7 millionar kroner rekna med amerikanske prisar [\$542 på drugs.com] i mangel på norsk pris). Det er ikkje dokumentert at behandlinga påverkar livslengda til pasientane, og dokumentasjon av livskvalitet i vaksne pasientar med PKU er sprikande. Europeiske data viser at desse pasientane har relativt god helse og god livskvalitet, men firma har lagt fram data frå USA som hevdar det motsette. Behandling med pegvaliase er dyrt, 2,5 millionar kroner årleg per pasient rekna med dagens amerikanske prisar, som BioMarin har lagt inn i modellen. Vi påpeiker at det ikkje er søkt norsk pris, og at det er stort sannsyn for at denne prisen vil endre seg. Der er difor stor uviss knytt til legemiddelkostnadene. Legemiddelverket meiner derfor at det på noverande tidspunkt ikkje føreligg tilstrekkeleg grunnlag for å kunne vurdere kostnadseffektiviteten av behandling av pegvaliase til pasientar med PKU.

Legemiddelverket har fått opplyst frå BioMarin at livskvalitetsmålingar frå svenske PKU-pasientar blir tilgjengeleg innan kort tid og vil kunne brukast til å estimere nyttevekter ved ei eventuell ny bestilling og revurdering av saka. Det vil dessutan bli søkt om norsk maksimal AUP som kan redusere legemiddelkostnaden.

Statens legemiddelverk, 15-07-2020

Camilla Hjelm
fungerande einingsleiar

David Mwaura
Gudrun Seeberg Boge
Tove Ragna Reksten
saksuttreiarar

REFERANSAR

1. Norsk elektronisk legehåndbok. Fenyktonuri - Føllings sykdom 2018 [Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/pediatri/tilstander-og-sykdommer/medfodte-tilstander/fenyktonuri/>].
2. Senter for sjeldne diagnoser. PKU - Fenyktonuri Veileder. Oslo universitetssykehus; 2015.
3. European Medicines Agency (EMA). Kuvan tablettar - Godkjend preparatomtale (SPC) 2008 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kuvan-epar-product-information_no.pdf].
4. Dyer CA. Pathophysiology of phenylketonuria. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 1999;5(2):104-12.
5. van Spronsen FJ, van Wegberg AM, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(9):743-56.
6. Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, Grootenhuis MA. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(1):29-34.
7. Bosch AM, Burlina A, Cunningham A, Bettioli E, Moreau-Stucker F, Koledova E, et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:80.
8. Landolt MA, Nuoffer JM, Steinmann B, Superti-Furga A. Quality of life and psychologic adjustment in children and adolescents with early treated phenylketonuria can be normal. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(5):516-21.
9. Diesen PS. "I Feel Lucky" - Gratitude Among Young Adults with Phenylketonuria (PKU). *Journal of genetic counseling*. 2016;25(5):1002-9.
10. Bilder DA, Noel JK, Baker ER, Irish W, Chen Y, Merilainen MJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Neuropsychiatric Symptoms and Executive Functioning in Adults With Phenylketonuria. *Developmental neuropsychology*. 2016;41(4):245-60.
11. Cleary M, Trefz F, Muntau AC, Feillet F, van Spronsen FJ, Burlina A, et al. Fluctuations in phenylalanine concentrations in phenylketonuria: a review of possible relationships with outcomes. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110(4):418-23.
12. Feldmann R, Osterloh J, Onon S, Fromm J, Rutsch F, Weglage J. Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Report of a 10-year follow-up. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;126(3):246-9.
13. Trefz KF, Muntau AC, Kohlscheen KM, Altevors J, Jacob C, Braun S, et al. Clinical burden of illness in patients with phenylketonuria (PKU) and associated comorbidities - a retrospective study of German health insurance claims data. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):181.
14. Camp KM, Parisi MA, Acosta PB, Berry GT, Bilder DA, Blau N, et al. Phenylketonuria Scientific Review Conference: state of the science and future research needs. *Molecular genetics and metabolism*. 2014;112(2):87-122.

15. European Medicines Agency (EMA). Palynziq injeksjonsvæske - Godkjend preparatomtale (SPC) 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_no.pdf].
16. Vockley J, Andersson HC, Antshel KM, Braverman NE, Burton BK, Frazier DM, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200.
17. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):162.
18. MacDonald A, van Rijn M, Feillet F, Lund AM, Bernstein L, Bosch AM, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. *Annals of nutrition & metabolism*. 2012;61(4):289-95.
19. Longo N, Arnold GL, Pridjian G, Enns GM, Ficicioglu C, Parker S, et al. Long-term safety and efficacy of sapropterin: the PKUDOS registry experience. *Molecular genetics and metabolism*. 2015;114(4):557-63.
20. Trefz FK, Muntau AC, Lagler FB, Moreau F, Alm J, Burlina A, et al. The Kuvan((R)) Adult Maternal Paediatric European Registry (KAMPER) Multinational Observational Study: Baseline and 1-Year Data in Phenylketonuria Patients Responsive to Sapropterin. *JIMD reports*. 2015;23:35-43.
21. European Medicines Agency (EMA). European public assessment report (EPAR) Palynziq. 2019. Contract No.: 02.04.2020.
22. Zori R, Ahring K, Burton B, Pastores GM, Rutsch F, Jha A, et al. Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism*. 2019;128(1-2):92-101.
23. Wiig I, Motzfeldt K, Loken EB, Kase BF. Nutritional Consequences of Adhering to a Low Phenylalanine Diet for Late-Treated Adults with PKU : Low Phe Diet for Adults with PKU. *JIMD reports*. 2013;7:109-16.
24. Burlina AP, Lachmann RH, Manara R, Cazzorla C, Celato A, van Spronsen FJ, et al. The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(2):209-19.
25. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%20151018.pdf>].
26. Demirdas S, Maurice-Stam H, Boelen CC, Hofstede FC, Janssen MC, Langendonk JG, et al. Evaluation of quality of life in PKU before and after introducing tetrahydrobiopterin (BH4); a prospective multi-center cohort study. *Molecular genetics and metabolism*. 2013;110 Suppl:S49-56.
27. Regnault A, Burlina A, Cunningham A, Bettiol E, Moreau-Stucker F, Benmedjahed K, et al. Development and psychometric validation of measures to assess the impact of phenylketonuria and its dietary treatment on patients' and parents' quality of life: the phenylketonuria - quality of life (PKU-QOL) questionnaires. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:59.

VEDLEGG FRÅ FIRMA

BIOMARIN International Ltd. response to the Norwegian Medicines Agency (NOMA) assessment on Pegvaliase for the treatment of Phenylketonuria (PKU) in Norway via the Rapid method assessment for drugs funded in specialist health care dated June 2020.

PKU induces elevated blood Phe concentrations which is associated with cognitive dysfunction, memory impairment, and behaviour and psychiatric problems, such as depression and anxiety. Pegvaliase reduces blood Phe levels below the American College of Medical Genetics (ACMG) recommended & normal levels of 120µmol/L - 360µmol/L which were previously unattainable. The EU guidelines for PKU management recommend a target of <360µmol/L for patients <12yo and <600µmol/L for patients >12yo with emerging evidence. In addition, several studies have consistently shown that 70-80% of adult patients are unable to sustain the extremely strict and challenging diet management.

In the NOMA assessment report on Pegvaliase, the burden of disease associated with Pegvaliase was underrepresented which includes significant impact on the patient's QoL from the impairment of neurocognitive and psychosocial functioning to long-term impacts of a diet-mediated treatment program which have increased risk ratios for diseases such as osteoporosis, renal insufficiencies, schizophrenia, epilepsy, anxiety disorders and depression amongst others. A recently completed study with PKU patients in Sweden demonstrated that PKU patients rated the disutilities associated with the disease at impact levels not dissimilar from common cancers as reported in literature. The study further illustrated that the perception of 'normal' by PKU patients is severely skewed and thus a self-reported 'normal' report from a patient during routine clinical visits is relatively unreliable. This phenomenon is further emphasised by the reported 'brain fog' (validated by Norwegian & Danish expert panel); a symptom of PKU which is alleviated by PKU treatments that target the reduction of blood Phe levels such as Pegvaliase.

It should be noted however that the relationship between QoL & PKU in adult populations is poorly established largely due to the paucity of validated tools sensitive enough to measure QoL in PKU patients. BioMarin is currently undergoing the validation of a more sensitive tool to effectively capture the impacts of PKU on patient's QoL in a German population. Early indications from the data suggest the suitability of the tool for QoL measurement in PKU patients. In the interim, the reduction of Phe levels in the blood is considered by NOMA an appropriate proxy measure of QoL for PKU treatment; the key value proposition for Pegvaliase is the reduction of blood Phe levels and the associated normalisation of diet (Figure 1). Thus, and as demonstrated in the PRISM trials, it could be stated that pegvaliase is the only health technology with robust clinical evidence that improves the QoL of patients suffering with PKU.

The developing long-term data on the efficacy and safety of Pegvaliase in the treatment of PKU can be shared with NOMA upon request. It should however be noted that in addition to the >90% compliance of treatment, pegvaliase has been shown to have improved safety and efficacy when introduced slowly with incremental dose increases to allow the immune system to stabilize. The risk of HAEs is highest in early treatment (<6Month after initiation) during induction/titration dosing, when the immune response is immature, and patients are receiving low, sub-therapeutic doses. In late treatment, the immune response matures and stabilizes, and the occurrence of HAEs decreases due to a reduction in Immune Complex (IC) formation and complement activation, despite dose increases that allow most patients to achieve substantial and durable blood Phe efficacy (Figure

2). It is based on this observed profile that any significant AE's for pegvaliase treatments are assumed (in the economic model) to only occur in the first year of treatment.

Fig 1: Pegvaliase; Blood Phe & Diet Normalisation

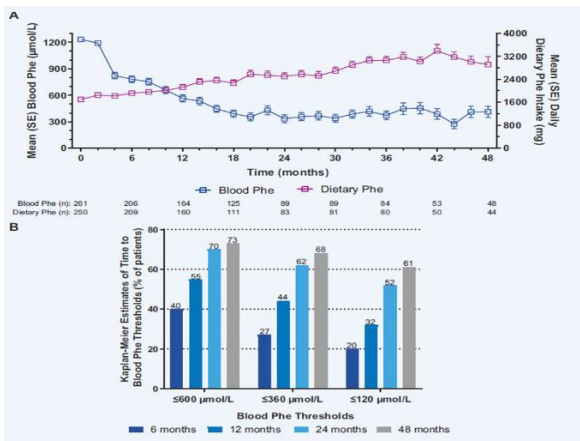
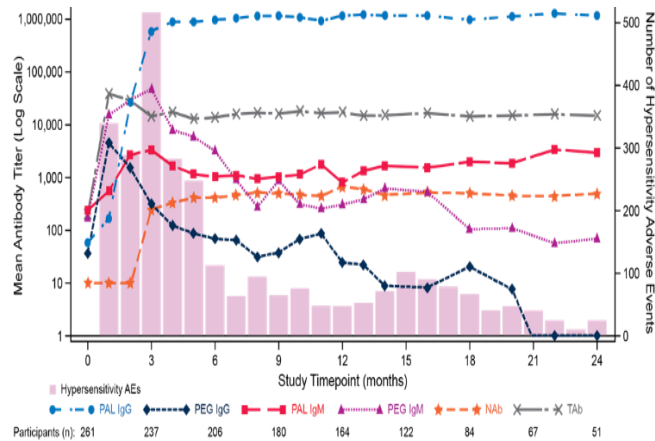


Fig 2: Pegvaliase; HAE Response



The Swedish study – a Time-Trade Off (TTO) study was utilised to deduce more representative utility values for the various health states in PKU disease. These utility values replace the previously reported utility values deduced from US experts completing an EQ5D & VAS tool. The limitations of the EQ5D in correctly capturing the impacts of PKU on the patients QoL informed the decision to utilize the VAS tool as the source of utility values for the shared economic model, etc. However, the Swedish TTO study produced more representative utility values which when applied to the updated economic model produces more accurate ICERs for the assessment of Pegvaliase against current treatment options in Norway.

The Swedish TTO study and the consequent updated utility values will be validated with Norwegian experts prior to HTA re-submission in Norway to ensure that they are reflective of the PKU patient experience in Norway. Further, the proposed update of the health economic model to four health states and other associated inputs (e.g. compliance rates, comparators) will be explored as part of this planned discussion.

In the NOMA assessment report, the choice of the PKUDOS registry for the comparative effectiveness of Pegvaliase vs Sapropterin was criticised due to the presence of a KAMPER registry in the EU as a better representative of the EU PKU patient on Sapropterin. The rationale for the use of the US PKUDOS registry was based on the Pegvaliase PRISM trial being a US trial which allowed for the more appropriate indirect comparison with less confounding. In addition KAMPER does not include a diet management only arm as it only includes patients on Sapropterin, however, PKUDOS has this additional data.

BioMarin would like to thank NOMA for the opportunity to review the preliminary assessment and the subsequent opportunity to effect updates in the report that are more reflective of the value of Pegvaliase in the treatment of PKU in Norway.