

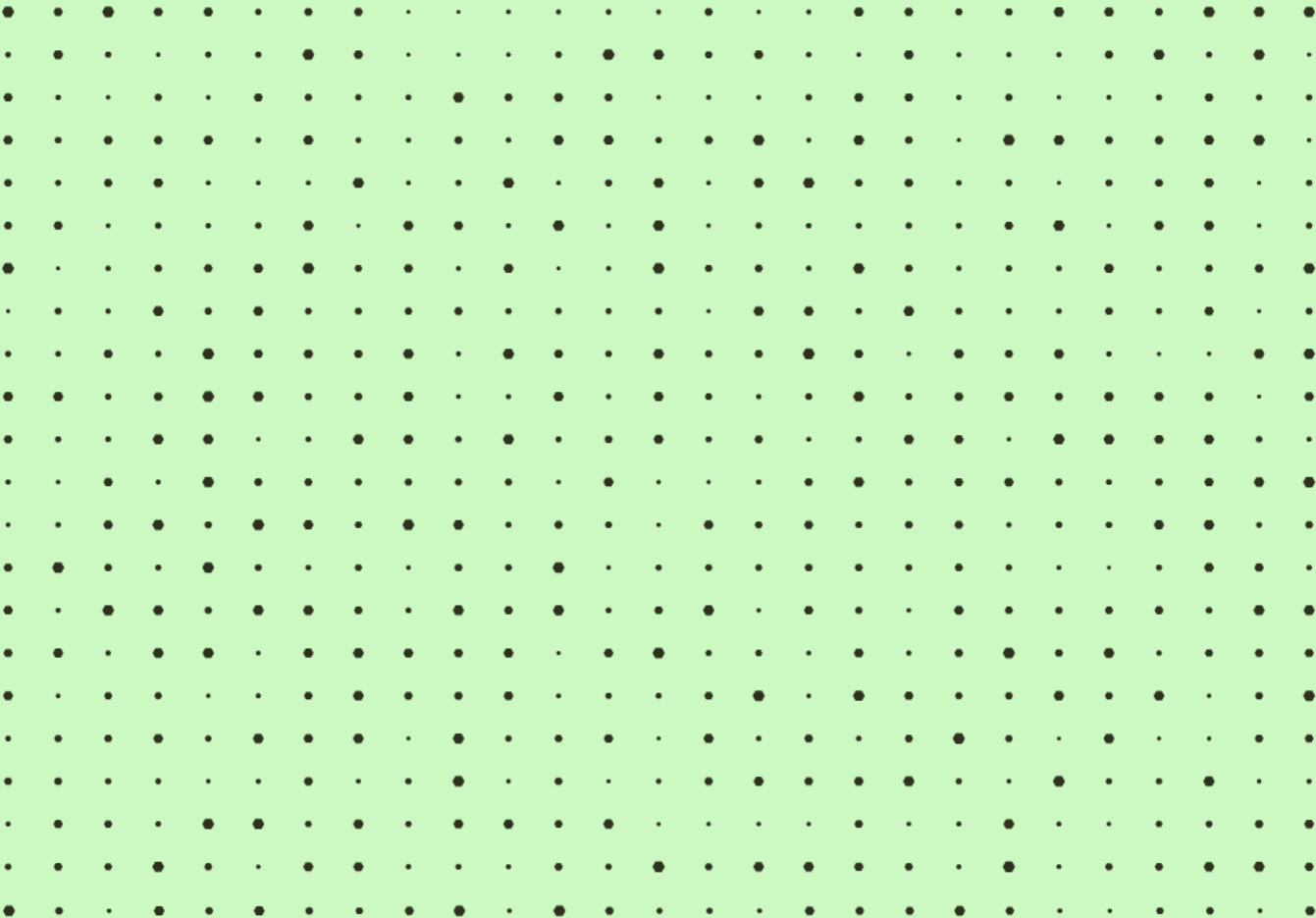
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Fosdenopterin (Nulibry)

Til behandling av pasienter med molybden
kofaktormangel (MoCD) type A

ID2022_038

08.10.2024



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.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet fosdenopterin (Nulibry). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at fosdenopterin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag. Markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag er en type markedsføringstillatelse gitt legemidler der produsenten ikke kan gi omfattende data om effekt og sikkerhet, fordi tilstanden som skal behandles er sjelden eller fordi innhenting av slik informasjon ikke er mulig eller er uetisk. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av leverandøren.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_038: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for fosdenopterin til behandling av molybden kofaktormangel type A. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	TMC Pharma (EU) Limited innehar markedsføringstillatelsen for Nulibry, men har gitt Sentynt Therapeutics Inc. og Initiate Consultancy fullmakt som representanter overfor DMP.
Preparat	Nulibry
Virkestoff	Fosdenopterin
ATC-kode	A16AX19
Aktuell indikasjon	Behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.
Virkningsmekanisme	Fosdenopterin er en syntetisk form av syklisk pyranopterin monofosfat (cPMP). Siden pasienter med MoCD type A ikke har nok cPMP, virker medisinen ved å erstatte dette stoffet. Kroppen bruker deretter dette stoffet til å produsere molybden kofaktor, slik at den kan aktivere molybdenavhengige enzymer og redusere nivåene av sulfitt i hjernen.
Dosering	Fosdenopterin skal kun administreres hvis pasienten har en bekreftet genetisk diagnose eller presumptiv diagnose av MoCD type A. Pasienter med en presumptiv diagnose av MoCD type A må ha en genetisk test for å bekrefte diagnosen av MoCD type A. Fosdenopterin må avbrytes hvis diagnosen MoCD type A ikke bekreftes ved genetisk testing. Fosdenopterin er en kronisk substraterstatningsterapi beregnet for langtidsbruk.

	Fosdenopterin administreres intravenøst én gang daglig. Hvis det anses som passende av helsepersonell, kan fosdenopterin administreres hjemme av pasientens omsorgsperson. Fosdenopterin doseres ut fra gestasjonsalder, alder og vekt.
--	---

Sykdom

Molybden kofaktormangel (MoCD) type A	
Om sykdommen	MoCD type A er en arvelig sykdom der pasienter ikke har nok av molybden kofaktor, et molekyl som er nødvendig for produksjon av visse enzymer. Uten disse enzymene bygges nevrotoksisk sulfitt opp i hjernen og forårsaker hjerneskade. Ved MoCD type A skyldes fravær av molybden kofaktor at pasienter mangler et stoff som heter syklisk pyranopterin monofosfat (cPMP).
Pasientgrunnlag i Norge	Det finnes trolig [REDACTED] med MoCD type A i Norge i dag. Reell insidens av MoCD type A i Norge er usikker, men det estimeres én ny pasient med diagnosen ca. hvert 7.-8. år.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens behandling består av støtte-/symptombehandling. Det antas at alle pasienter med genetisk bekreftet sykdom vil være aktuelle for behandling med fosdenopterin, med mindre det hos enkeltpasienter vurderes at ulempen er større enn nytten eller det foreligger kontraindikasjoner. Det kan trolig være aktuelt med oppstart av behandling med fosdenopterin før diagnosen er bekreftet på grunn rask progresjon og risiko for irreversible skader. Det er behov for genetisk test for å bekrefte diagnosen. De medisinske fagekspertene foreslår at det bør utredes om MoCD type A bør inkluderes i Nyfødtscreeningen ved evt. innføring av fosdenopterin.

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

DMPs vurdering av alvorlighet

MoCD type A karakteriseres ved ervervet encefalopati (hjernesykdom) med plutselig innsettende symptomer som letargi (endret bevissthetsnivå), spisevansker, irritabilitet, hyperekpleksi (overdreven respons på plutselig stimuli), apné, terapieresistente anfall og unormal muskeltonus. Etter hvert utvikles følgetilstander som mikrokefali (ekstremt lite hode og hjerne), alvorlig psykomotorisk utviklingshemming, dyskinetisk tetraplegi (lammelse av begge armer og bein med ufrivillige bevegelser), epilepsi, synsproblemer og dysmorphe trekk. Den vanligste varianten, typisk MoCD type A, debuterer prenatalt eller inntil fire uker etter fødsel, og har et homogent og forutsigbart forløp, som beskrevet over. Atypisk MoCD debuterer senere, og har et mildere, men mer heterogent og uforutsigbart forløp. Alvorlighet og prognosetap varierer mellom typisk og atypisk MoCD type A, samt mellom pasienter innad i disse kategoriene.

Symptomer og komplikasjoner ved sykdommen er assosiert med en signifikant symptombyrde, redusert livskvalitet og tidlig død. Forventet levetid ved typisk MoCD type A er kraftig redusert, og median alder ved død er estimert å være rundt 2-3 år. Disse pasientene er som regel fullstendig pleietrengende, med svekket evne til koordinerte bevegelser og kommunikasjon med omverdenen. Forløpet er gjerne preget av hyppige sykehusinnleggelser, og barnet kan være svært plaget av smerte og ubehag som følge av (behandlingsresistente) anfall og dystoniske episoder (ukontrollerte muskelbevegelser). De fleste med typisk MoCD når aldri utviklingsmilepæler som å sitte, gå og snakke. Pleie av pasienter med MoCD type A vil også påvirke søsken, foreldre og familielivet.

Atypisk MoCD type A er sjeldnere og mindre beskrevet i litteraturen. DMP er ikke kjent med at det foreligger egne estimater for overlevelse ved atypisk sykdom. Symptomer ved atypisk sykdom debuterer som regel innen to års alder, og innebærer nevrologiske avvik av varierende alvorlighetsgrad, ofte med involvering av det ekstrapyramidale (motoriske) systemet. Dette kan inkludere dystoni, spastisitet, ataksi, ufrivillige rykninger, slaglignende episoder og forsinket utvikling. Pasientene kan også oppleve akutt eller gradvis progredierende encefalopati med nedsatt bevissthet og anfall, men anfall er sjeldnere enn ved typisk sykdom. Pasientene kan ha et vindu med tilsynelatende normal utvikling, og så få en plutselig nevrologisk forverring, for eksempel i forbindelse med en infeksjon, med påfølgende permanent funksjonstap. Om og når en slik forverring kommer er ikke mulig å forutse.

DMP vurderer at livskvalitet og forventet levealder for pasienter med MoCD type A på gruppenivå er betydelig redusert sammenlignet med normalbefolkningen.

DMPs vurdering av nytte:

Metodevurderingen baserer seg på en analyse av fem enarmede studier. I tre av studiene fikk pasientene behandling med enten rekombinant sykklisk pyranopterin monofosfat (rcPMP) eller syntetisk sykklisk pyranopterin monofosfat (cPMP/fosdenopterin). Disse har samme aktive enhet og anses som terapeutisk tilsvarende.

Til sammen ble 15 pasienter (14 med typisk og 1 med atypisk MoCD type A) behandlet med rcPMP/fosdenopterin i disse studiene. Disse ble sammenlignet med 37 (33 med typisk og 4 med atypisk MoCD type A) pasienter fra en naturlig forløpsstudie. I begge gruppene debuterte symptomene like etter fødsel hos pasienter med typisk sykdom. Hos pasienten med atypisk sykdom i behandlingsgruppen

debuterte symptomene ved 12 måneders alder, og seneste symptomdebut i naturlig forløpsstudien var ved 2,5 års alder. Behandling med fosdenopterin ble startet mellom dag 1 og dag 69 etter fødsel hos pasienter med typisk MoCD type A og ved 33 måneders alder hos pasienten med atypisk MoCD type A. Ved siste datakutt var median tid på behandling 5,4 år (fra 6 dager til 13,4 år). For en del effektutfall var siste tilgjengelig datakutt et år tidligere enn dette.

Resultatene viste at pasienter som fikk behandling med rcPMP/fosdenopterin hadde signifikant lengre overlevelse sammenlignet med pasienter som kun fikk støtte- og symptomatisk behandling. Ved siste datakutt i 2021, var 2 av 15 (13,3 %) behandlede pasienter og 24 av 37 (64,9 %) ubehandlede pasienter døde. Median overlevelse kunne ikke beregnes hos behandlede pasienter pga. få hendelser og var 50,7 måneder (4,2 år) for ubehandlede pasienter (log rank $p=0,0091$). Det var også flere blant de som fikk rcPMP/ fosdenopterin som ved siste undersøkelse kunne innta næring peroralt (57, 1 % vs. 30,3 %), hadde evne til å sitte uten støtte (66,7 % vs. 33,3 %), hadde gangfunksjon (44,4 % vs. 9,1 %) og hadde kognitiv utvikling. Ved siste undersøkelse var det også en høyere andel blant de som fikk rcPMP/fosdenopterin hvor anfall ikke var til stede eller problematikken var løst sammenlignet med ubehandlede pasienter (33,3 % vs. 10,8 %), men også flere med anfall som var til stede til tross for anfallsmedisiner (terapieresistente) (50,0 % vs. 35,1 %). Det var en numerisk forskjell i vekstparametere i favør av rcPMP/fosdenopterin.

I tillegg til økt overlevelse, vil en positiv effekt på et bredt spekter av andre klinisk relevante utfallsmål samlet sett ha en positiv innvirkning på helse relaterte livskvalitet hos både pasienter og pårørende. Selv om behandlingen gir resultater som tydelig overgår hva som kan forventes ved naturlig forløp, hadde pasientene et lavere funksjonsnivå og til dels svært forsinket (motorisk og kognitiv) utvikling sammenlignet med friske barn på samme alder. Det var betydelig variasjon i effekt blant de behandlede pasientene med typisk MoCD type A. Pasienter uten anfall og statisk encefalopati ved baseline hadde et klart bedre klinisk bilde enn pasienter med dette.

Administrasjon av fosdenopterin krever at pasientene har et permanent kateter, og behandlingen gis daglig som intravenøs infusjon. De fleste rapporterte uønskede hendelsene i studiene kunne knyttes til dette langtidskateteret. Ifølge EMA virker fosdenopterin å være en relativt trygg behandling med håndterbar sikkerhetsprofil, noe som er forventet da fosdenopterin er identisk med endogent cPMP.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Behandling med fosdenopterin antas å være livslang. Legemiddelkostnaden øker med økende alder og kroppsvekt. Legemiddelkostnader (maks AUP inkl. mva.) for et års behandling er for pasienter:

- inntil 10,5 kg om lag 7,9 millioner NOK per år
- inntil 21 kg om lag 15,7 millioner NOK per år
- Inntil 31,5 kg om lag 23,6 millioner NOK per år
- Inntil 42 kg om lag 31,4 millioner NOK per år

Dersom en pasient fortsetter å motta livslang behandling som voksen og har en vekt som er nærmere normalbefolkningen (rundt 79 kg), vil den årlige kostnaden for behandling av én voksen person komme på i underkant av 63 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.).

Legemiddelkostnaden for fosdenopterin er ekstremt høy og vil resultere i en betydelig ressursbruk ved en eventuell innføring av legemiddelet. Med mindre leverandøren velger å redusere prisen vesentlig, er denne ressursbruken langt høyere enn det som vanligvis aksepteres for tilsvarende sjeldne og alvorlige tilstander.

DMPs vurdering av usikkerhet:

De kliniske studiene var små, åpne og enarmede, og ble sammenlignet med en ekstern kontrollarm. Dette medfører høy risiko for systematiske skjevheter og upresise effektestimater. Selv om behandlede og ubehandlede pasienter ble vurdert som sammenlignbare for den viktigste prognostiske faktoren (alder ved symptomdebut), var hovedanalysen ujustert og det er uklart hvordan eventuelle konfunderende faktorer kan ha påvirket resultatene. DMP vurderer at disse svakhetene primært gir seg utslag i at det er vanskelig å etablere den relative effektstørrelsen og ikke om fosdenopterin har en effekt. Videre er det en styrke at naturlig forløp er forutsigbart (ved typisk MoCD), at forventet effekt er stor og at utfallsmålene er objektive.

Basert på tilgjengelige data mener DMP at det er tydelig at behandling med fosdenopterin fører til lengre overlevelse hos pasienter med MoCD type A, og at behandlingen hos noen pasienter har en positiv effekt på et bredt spekter av klinisk relevante utfallsmål. Det var imidlertid betydelig variasjon i effekt blant pasienter som ble behandlet med fosdenopterin, avhengig av omfanget av skade ved oppstart av behandlingen. Dette tydeliggjør at behandling med fosdenopterin kan bevare eksisterende funksjoner og bremse sykdomsprogresjon, men allerede oppståtte nevrologiske skader er irreversible og pasientens tilstand ved oppstart vil derfor avgjøre hvilken nyttegevinst som kan forventes. I tillegg fikk flere studiepasienter en annen dose enn det som er anbefalt i preparatomtalen. Dette kan medføre en risiko for at effekten som ble vist i studiene er ulik den man kan forvente i norsk klinisk praksis ved dosering iht. preparatomtalen. Samlet sett gjør dette det utfordrende å vurdere hvilken effekt man kan forvente i norsk klinisk praksis. Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, kan det imidlertid forventes bedre resultater enn man hittil har sett i studier da norske pasienter trolig i større grad vil kunne starte behandling tidlig. Det vil være essensielt at pasientene identifiseres raskt og at behandling kan startes ved mistanke, altså allerede i påvente av genetisk bekreftet diagnose.

Få pasienter med atypisk MoCD type A er hittil behandlet med rcPMP/fosdenopterin. EMA har imidlertid vurdert at resultatene for effekt og sikkerhet fra pasienter med typisk MoCD type A er overførbare til pasienter med atypisk sykdom da den underliggende patofysiologien er den samme. Effekten av fosdenopterin hos pasienten med atypisk sykdom som var inkludert i studien har tilsynelatende vært i form av opprettholdelse av funksjon og fortsatt motorisk og kognitiv utvikling. Det er imidlertid mer usikkerhet knyttet til den relative effektstørrelsen hos atypiske pasienter, på grunn av et mindre forutsigbart sykdomsforløp og svært begrenset datagrunnlag. Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, vil det imidlertid være et sjansespill om ikke alle med diagnosen får tilbud om behandling ved en eventuell innføring av fosdenopterin ettersom pasientene plutselig kan få en irreversibel forverring som ikke kan forutses.

Selv om maksimal oppfølgingstid i studiene er forholdsvis lang (13 år), er det fortsatt svært begrensede data på langtidseffekt og effekt hos eldre barn i lys av at fosdenopterin er en livslang behandling. Det er for eksempel usikkert hvor høyt funksjonsnivå og hvilken levealder man kan forvente at pasienter med MoCD type A kan oppnå ved behandling med fosdenopterin.

Ved en evt. innføring av fosdenopterin i Nye Metoder bør det utredes om MoCD type A også bør innføres i Nyfødtscreeningen. Selv om man trolig ikke vil identifisere flere pasienter ved screening, vil det kunne føre til tidligere diagnose og mulighet for tidlig intervensjon, spesielt hos pasienter med atypisk sykdom.

DMPs vurdering av ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom:

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt, og at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom og kriterium 3 om stor forventet nytte sannsynligvis er oppfylt på gruppenivå.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LISTE OVER TABELLER.....	12
LISTE OVER FIGURER	13
LOGG.....	14
ORDLISTE	16
1 BAKGRUNN	18
1.1 Oversikt over oppdraget.....	18
1.1.1 Intervensjon.....	18
1.1.2 Oppdragsramme.....	19
1.2 Molybden kofaktormangel type A	19
1.2.1 Symptomer og tegn	20
1.2.2 Diagnostikk	22
1.3 Behandling av MoCD type A i norsk klinisk praksis	23
1.4 Forventet plassering av fosdenopterin i behandlingsalgoritmen	23
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	26
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	26
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	26
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt.....	31
3 PICO.....	33
3.1 Pasientpopulasjon	33
3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon.....	33

3.1.2	Norsk klinisk praksis	36
3.1.3	DMPs vurdering.....	36
3.2	Intervensjon	37
3.2.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	37
3.2.2	DMPs vurdering.....	38
3.3	Komparator	39
3.3.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	39
3.3.2	DMPs vurdering.....	39
3.4	Kliniske utfallsmål	39
3.4.1	Relativ effekt	39
3.4.2	Uønskede medisinske hendelser	49
4	RESSURSBRUK.....	53
4.1	Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Nulibry ved MoCD type A i Norge	53
4.2	Estimat av kostnad per pasient.....	53
5	ORDNING FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND	55
	REFERANSER	56
	APPENDIKS 1: OVERSIKT OVER UTFALLSMÅL I INNSENDE STUDIER>	57
	APPENDIKS 2: SUPPLERENDE RESULTATER	64
	APPENDIKS 3: TILLEGGSANALYSER.....	67

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	18
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	19
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.....	27
Tabell 4. Pasientfordeling og oversikt over analysesettene (datakutt 31.10.2021). Kilde: innsendt dokumentasjon.	31
Tabell 5. Demografiske data for pasienter med MoCD type A (Fullt analysesett, FAS og genotype-matchet analysesett, GMAS). Datakutt: 30.10.2020. Kilde: innsendt dokumentasjon.....	33
Tabell 6. Sykdomskarakteristika ved baseline (Fullt analysesett, FAS og genotype-matchet analysesett, GMAS). Datakutt: 30.10.2021. Kilde: innsendt dokumentasjon.....	34
Tabell 7. Tegn og symptomer på MoCD ved baseline, før oppstart av behandling (Fullt analysesett, FAS og genotype-matchet analysesett, GMAS). Datakutt: 30.10.2021. Kilde: innsendt dokumentasjon.....	35
Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon. Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (2) preparatomtale (1)37	
Tabell 9. Grovmotorisk funksjon ved første og siste undersøkelse (Prospektivt fullt analysesett, PFAS). Datakutt: 31.10.2020. Kilde: innsendt dokumentasjon.	42
Tabell 10. Bayley aldersekvivalenter på pasientnivå hos behandlede pasienter i MCD-501, MCD-201 og MCD-202 (n=10) – kognitive og motoriske deltester. Database lock: september 2022 ikke oppgitt. Kilde: innsendt dokumentasjon.	43
Tabell 11. Bayley aldersekvivalenter på pasientnivå hos ubehandlede pasienter i MCD-502 (n=12) – kognitive og motoriske deltester. Datakutt: ikke oppgitt. Kilde: innsendt dokumentasjon.....	44
Tabell 12. Oppsummering av siste nevrologiske undersøkelse (Fullt analysesett, FAS og genotype-matchet analysesett, GMAS). Datakutt: 31.10.2020. Kilde: innsendt dokumentasjon.....	46
Tabell 13. Oversikt over uønskede hendelser i MCD-501, MCD-201 og MCD-202 (sikkerhetspopulasjon – pasienter med MoCD type A, datakutt 31.10.2021). Kilde: innsendt dokumentasjon.....	50

Liste over figurer

Figur 1. Molybden kofaktor (MoCo)-syntese og patogenese for molybden kofaktormangel (MoCD). Kilde: innsendt dokumentasjon	20
Figur 2. Vanligste sekveler hos pasienter med MoCD type A. Kilde: Spiegel 2022 (4)	22
Figur 3. Flytskjema for behandling med fosdenopterin (cPMP). Kilde: Schwahn et al. 2024 (6).....	25
Figur 4. Oversikt over kliniske studier. Kilde: innsendt dokumentasjon.....	26
Figur 5. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse for behandlede (rød kurve) og ubehandlede (grå kurve) pasienter (Fullt analysesett, FAS. Datakutt: 31.10.2021. Kilde: innsendt dokumentasjon.....	40

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-09-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-03-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	28-09-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26-01-2024
Saken tildelt saksutreder	06-02-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-03-2024
Rapport ferdigstilt	08-10-2024
Total tid hos DMP ¹	376 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	69 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	307 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	120 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	131 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Bente Brannsether-Ellingsen	Helse Vest RHF
Aanen Aarli	Helse Vest RHF
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Line Holtet Evensen	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspis
Bayley-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition
cPMP	Syklisk pyranopterin monofosfat (fosdenopterin)
CS	Clinically significant
CSR	Klinisk studierapport
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
FAS	Fullt analysesett
GMAS	Genotype-matchet analysesett
GMFCS-ER	Gross Motor Function Classification System, Expanded and Revised
HR	Hasard ratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MoCD	Molybden kofaktormangel
NCS	Non clinically significant
OR	Odds ratio
PFAS	Prospektiv fullt analysesett
QALY	Kvalitetsjustert leveår
rcPMP	Rekombinant syklisk pyranopterin monofosfat
SD	Standardavvik
SOX	Sulfittoksidase
SSC	S-sulfocystein

ULN	Upper limit of normal
WPPSI	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at fosdenpoterin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av leverandøren.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Fosdenopterin (Nulibry) (1)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen*	Fosdenpoterin er indisert for behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.
Virkningsmekanisme	Fosdenopterin er en syntetisk form av sykklisk pyranopterin monofosfat (cPMP). Siden pasienter med MoCD type A ikke har nok cPMP, virker medisinen ved å erstatte dette stoffet. Kroppen bruker deretter dette stoffet til å produsere molybden kofaktor, slik at den kan aktivere molybdenavhengige enzymer og redusere nivåene av sulfitt i hjernen.
Dosering ved relevant indikasjon	Fosdenopterin skal kun administreres hvis pasienten har en bekreftet genetisk diagnose eller presumptiv diagnose av MoCD type A. Pasienter med en presumptiv diagnose av MoCD type A må ha en genetisk test for å bekrefte diagnosen av MoCD type A. Fosdenopterin må avbrytes hvis diagnosen MoCD type A ikke bekreftes ved genetisk testing. Fosdenopterin er en kronisk substraterstatningsterapi beregnet for langtidsbruk. Fosdenopterin administreres intravenøst én gang daglig. Hvis det anses som passende av helsepersonell, kan fosdenopterin administreres hjemme av pasientens omsorgsperson. Fosdenopterin doseres ut fra gestasjonsalder, alder og vekt.

*Ettersom markedsføringstillatelsen er gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

- Årlig (med årlig revurdering): For å sikre tilstrekkelig overvåking av sikkerhet og effekt av fosdenpoterin ved behandling av pasienter med molybdenkofaktormangel (MoCD) type A, skal markedsføringsinnehaveren gi årlige oppdateringer om all ny informasjon angående sikkerhet og effekt av fosdenpoterin.
- Årlig (med årlig revurdering): Ikke-intervensjonsstudie etter godkjenning (PASS): For ytterligere å karakterisere den langsiktige sikkerheten og effekten av fosdenpoterin, bør markedsføringsinnehaveren gjennomføre og sende inn resultatene av en observasjons, prospektiv studie av pasienter med molybdenkofaktormangel (MoCD) type A behandlet med fosdenpoterin.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag 15.09.2022. Oppdatert bestilling er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Tabell 2: Oppdragsrammen for metodevurderingen

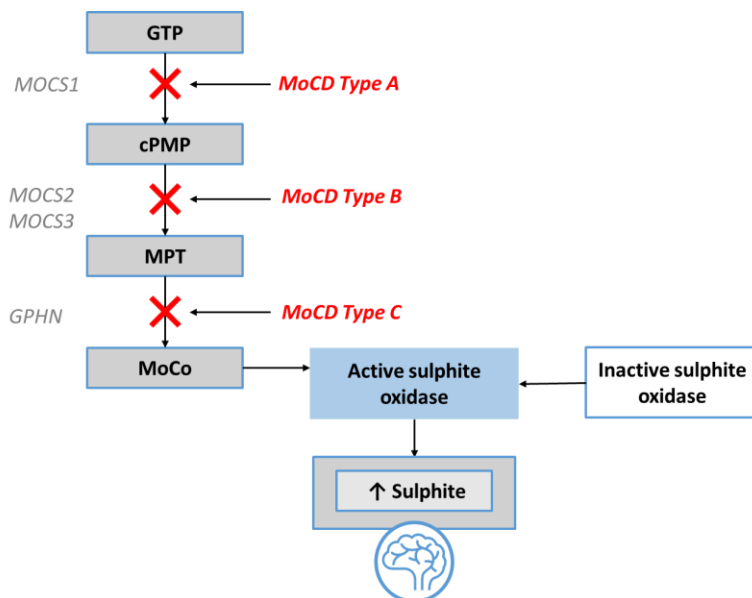
Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_038: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Analysetype	Forenklet metodevurdering (løp D) med tilhørende prisnotat.	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A	3.1
Intervensjon	Fosdenopterin	3.2
Komparator	Dagens standardbehandling	3.3
Utfallsmål	Overlevelse, biomarkører, spising, vekst, motorisk og kognitiv utvikling, anfall og bruk av anfallsmedisin, klinisk og radiologisk nevrologisk undersøkelse og sikkerhetsprofil.	3.4

Innsendt dokumentasjon fra leverandøren baserer seg på en kombinert analyse av fem studier. Tre av disse var intervensjonsstudier, hvor pasientene ble behandlet med rekombinant cPMP (rcPMP) eller syntetisk cPMP (fosdenopterin). rcPMP har samme aktive enhet som fosdenopterin og anses terapeutisk tilsvarende. De to andre studiene undersøkte naturlig sykdomsforløp, og pasientene fikk kun symptom-/støttebehandling. Studiene var enten retrospektive eller prospektive eller en kombinasjon, hvor data først ble innhentet retrospekt og deretter prospektivt.

1.2 Molybden kofaktormangel type A

Molybden kofaktormangel (MoCD) er en ekstremt sjelden, arvelig sykdom. Sykdommen karakteriseres ved manglende syntese av molybden kofaktor og manglende aktivitet i molybden kofaktoravhengige enzymer, hvor sulfittoksidase antas å være viktigst i patogenesen (Figur 1) (2-4). Manglende sulfittoksidaseaktivitet fører til akkumulering av toksiske nivåer av sulfitt og den sekundære metabolitten S-sulfocystein (SSC) i hjernen (2). Toksiske nivåer av sulfitt kan føre til betydelige, irreversible strukturelle skader i hjernen, og SSC har egenskaper som kan aktivere nerveceller. Molybden kofaktor syntetiseres i en trestegget prosess, som involverer genprodukter fra fire gener *MOCS1*, *MOCS2*, *MOCS3* og *GPHN*.

MoCD klassifiseres som hhv. type A, B eller C, avhengig av hvilket gen som er affisert. Disse typene er ikke er mulig å skille klinisk eller biokjemisk, og endelig diagnose stilles ved genetisk undersøkelse (2;4).



Figur 1. Molybden kofaktor (MoCo)-syntese og patogenese for molybden kofaktormangel (MoCD). Kilde: innsendt dokumentasjon

Om lag to tredeler av pasientene med MoCD har MoCD type A, hvor mutasjoner i *MOCS1*-genet fører til manglende eller redusert *MOCS1A/B*-avhengig syntese av mellomsubstratet syklisk pyranopterin monofosfat (cPMP) (2;4). MoCD type A har en autosomal recessiv arvegang, dvs. at et sykdomsfremkallende gen må arves fra begge foreldrene (5). Det er identifisert en rekke patologiske mutasjoner i *MOCS1*-genet, hvor de fleste er private mutasjoner (funnet i én familie eller liten populasjon) eller mutasjoner kun funnet innad i en etnisk gruppe. Til nå er kun tre mutasjoner identifisert i flere etniske grupper, hvor c.217C>T er identifisert i tre ulike grupper (4). Evidensgrunnlaget for en mulig genotype-fenotype korrelasjon for MoCD type A er under utvikling. Generelt sett kan både sykdommens alvorlighet og tidspunkt for utvikling av encefalopati variere mellom barn og til og med søsken med den samme genotypen (6). Det er imidlertid antydnet at noen mutasjoner i *MOCS1*-genet er assosiert med den atypiske varianten av sykdommen (se beskrivelse i kapittel 1.2.1) og/eller lengre overlevelse. Disse variantene er c.1338delG, c.1165+6T>C, c.377G>A, c.949C>T, c.394C>T, c.1000dupT, og c.1102+1G>A (4).

MoCD (uavhengig av type) er muligens underdiagnostisert, men det er utvilsomt en ultrasjelden sykdom. Reell prevalens og insidens av MoCD type A er ukjent, men det er estimert at biallelisk mutasjon i *MOCS1*-genet forekommer ved mellom 1:342 000 og 1:411 000 fødsler på verdensbasis (4). Ifølge medisinske fageksperter er man kjent med at det finnes [redacted] med MoCD type A i Norge per i dag.

1.2.1 Symptomer og tegn

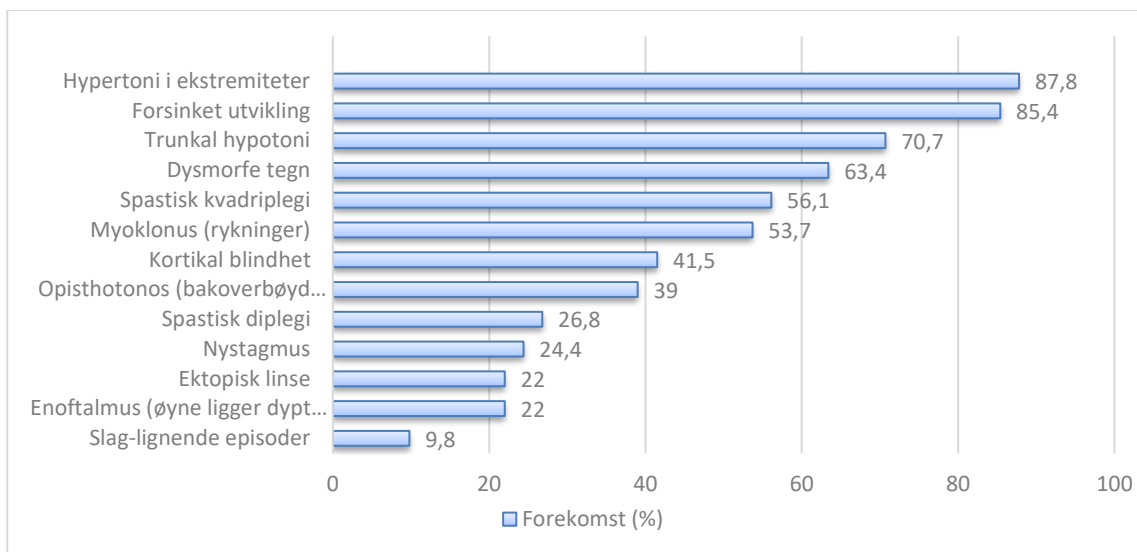
Barn med MoCD fødes som regel til termin og har normale fysiske mål ved fødselen. Det skiller mellom to varianter av MoCD, avhengig av tidspunkt for symptomdebut. MoCD som debuterer prenatalt eller inntil fire uker etter fødsel benevnes «typical», «early-onset», «neontal» og «severe» i litteraturen. Hos et

mindretall av pasientene presenterer sykdommen senere. Denne varianten benevnes som «atypical», «late-onset», «post-neonatal», «mild» og «attenuated» i litteraturen. I det følgende benevnes disse variantene hhv. som «typisk» og «atypisk» iht. til anbefalingene i en nylig publisert (april 2024) konsensusretningslinje (6).

Typisk MoCD har et homogent og forutsigbart forløp, og karakteriseres ved akutt encefalopati med plutselig innsettende og progressive symptomer (6). Hos de fleste debuterer sykdommen umiddelbart etter fødsel eller i tidlig spedbarnsalder, vanligvis innen 24-72 timer (6). Hos noen rapporteres anfall allerede prenatalt (kan være bemerket av mor som «forøket hicking»). Symptomene kan inkludere letargi (endret bevissthetsnivå), spisevansker, irritabilitet, hyperekpleksi (overdreven respons på plutselig stimuli), apné, terapieresistente anfall og unormal muskeltonus (6). Etter hvert utvikles sekundær mikrokefali (lite hode og hjerne), alvorlig psykomotorisk utviklingshemming, dyskinetisk tetraplegi, epilepsi, synsproblemer og dysmorphe trekk (6). De fleste med typisk MoCD når aldri utviklingsmilepæler som å sitte, gå og snakke (5). Konsistent med dette symptombildet er pasienter med typisk MoCD som regel fullstendig pleietrengende, med svekket evne til koordinerte bevegelser og kommunikasjon med omverdenen.

Atypisk MoCD har et mildere, men mer heterogent og uforutsigbart forløp enn typisk MoCD. Denne varianten er sjeldnere og mindre beskrevet i litteraturen (7). Patofysiologisk skilles de to formene ved graden av nedsatt enzymaktivitet, hvor pasienter med atypisk sykdom har en viss residualaktivitet (5). Symptomer ved atypisk sykdom debuterer som regel innen to års alder, og innebærer nevrologiske avvik av varierende alvorlighetsgrad, ofte med involvering av det ekstrapyramidale (motoriske) systemet. Disse kan inkludere dystoni, spastisitet, ataksi, ufrivillige rykninger, slaglignende episoder og forsinket utvikling. Pasientene kan også oppleve akutt eller gradvis progredierende encefalopati med nedsatt bevissthet og anfall, men anfall er sjeldnere enn ved typisk MoCD (4;6). Ifølge medisinske fageksperter kan disse pasientene ha et vindu med tilsynelatende normal utvikling og være vanskeligere å fange opp. Pasientene kan imidlertid få en plutselig nevrologisk forverring, for eksempel i forbindelse med en infeksjon, med påfølgende permanent funksjonstap (8). På bakgrunn av et svært heterogent forløp og symptombilde, følger det at funksjonsnivået hos pasienter med atypisk MoCD kan variere mye – trolig fra pleietrengende til relativt velfungerende.

I en observasjonsstudie av 41 pasienter med genetisk bekreftet MoCD type A (89 % med typisk sykdom) var de vanligste tidlige symptomene anfall/kramper (92,7 %) og spisevansker (84,4 %) (4). Figur 2 viser de hyppigst rapporterte sekvelene hos de samme pasientene (4).



Figur 2. Vanligste sekveler hos pasienter med MoCD type A. Kilde: Spiegel 2022 (4)

Det er rapportert unormale funn på MR allerede fra gestasjonsuke 21 i kasusrapporter, som indikerer at sulfittrelatert hjerneskade kan skje før fødsel (6).

Pasienter med typisk MoCD dør som regel i løpet av de første leveårene (2). Basert på tilgjengelige data, hovedsakelig av typisk MoCD type A, er median alder ved død estimert å være mellom 2,4 og 3 år (2;4;9). DMP er ikke kjent med at det foreligger egne estimater for overlevelse ved atypisk sykdom. I en studie av naturlig sykdomsforløp av 41 pasienter med genetisk bekreftet MoCD type A, var ett års overlevelse 71,8 % ved typisk sykdom og 75,3 % dersom pasienter med atypisk sykdom inngikk i analysen. I samme studie var femårs overlevelse 35,1 % ved typisk MoCD type A og 41,6 % for alle med MoCD type A. Det er ikke oppgitt i artikkelen om starttid for analysen var ved fødsel eller symptomstart, men median alder ved symptomstart var 2 dager (range: 1-927) (4).

1.2.2 Diagnostikk

Symptomene ved MoCD er karakteristiske, men ikke spesifikke for sykdommen. Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert, er MoCD aktuelt som en differensialdiagnose ved encefalopati, prenatal kramper eller forsinket utvikling første leveår. Metabolsk screening kan gi mistanke, og føre til genetisk utredning. MoCD er imidlertid ikke den første tilstanden som mistenkes, med mindre det foreligger en familiehistorie med sykdommen. I slike tilfeller anbefales prenatal utredning. Biokjemisk karakteriseres MoCD ved forhøyet sulfitt, S-sulfocystein, hypoxantin og xantin, samt lavt urat og totalt homocystein (6). Graden av avvik i biomarkørverdier er imidlertid ikke prediktivt for sykdommens alvorlighet (9). Endelig diagnose (inkludert subtype) stilles ved gentest. Ved genetisk undersøkelse velges målrettet genpanel ut fra det totale symptombildet. I noen tilfeller kan det være aktuelt med genom- eller eksomsekvensering (10).

Ved en eventuell innføring av fosdenopterin, kan det ifølge fageksperter være aktuelt at MoCD type A tas inn i screeningprogrammet for nyfødte som i dag inkluderer 26 sykdommer (11). Dette vil trolig ikke føre til at flere pasienter identifiseres, da man allerede inkluderer metabolsk screening i utredningen av

forsinket utvikling og/eller tidlig encefalopati. Man kan imidlertid identifisere tilfellene på et tidligere tidspunkt. DMP har ikke undersøkt eller utredet dette videre.

I følge en nylig publisert konsensusretningslinje (2024) kan screening trolig føre til tidligere diagnose og mulighet for intervensjon, spesielt hos pasienter med atypisk MoCD. Hos pasienter med typisk MoCD vil symptomene sannsynligvis debutere før screeningresultatet er tilgjengelig (6).

1.3 Behandling av MoCD type A i norsk klinisk praksis

Det foreligger ingen nasjonale retningslinjer for behandling av MoCD type A, men det er nylig publisert (april 2024) en konsensusretningslinje rettet mot MoCD og isolert sulfittoksidase-mangel (6).

Per i dag er det ikke innført målrettet behandling mot MoCD type A i systemet for Nye Metoder. I fravær av målrettet behandling slik som fosdenopterin vil behandling ifølge medisinske fageksperter bestå av samme støtte-/symptombehandling som ved andre nevrodegenerative sykdommer. Dette kan inkludere tverrfaglig barnehabilitering, antiepileptisk behandling, behandling rettet mot kramper og spastisitet, smertestillende, ernæringshjelp (sonde eller gastrostomi), cysteinreduert diett (usikker effekt), ventilasjonsstøtte og behandling av komplikasjoner. I tillegg kommer pleiepenger til omsorgspersoner, og evt. bistand fra psykolog.

1.4 Forventet plassering av fosdenopterin i behandlingsalgoritmen

Godkjent indikasjon for fosdenopterin er behandling av pasienter med MoCD type A.

Substraterstatningsterapi med fosdenopterin gir en eksogen kilde til cPMP som pasientene ikke klarer å produsere i tilstrekkelig grad endogent (1). Fosdenopterin vil muligens kunne redusere behovet for annen støtte- og symptombehandling hos enkelte pasienter, men pasientene vil trolig fortsette å ha behov for slik støttebehandling ettersom pasientene ikke blir helt friske selv med behandling med fosdenopterin. Behandling med fosdenopterin administreres ved daglig intravenøs infusjon og krever innleggelse av langtidskateter. Legemiddelet må oppbevares fryst og har kort holdbarhet (4 timer) etter rekonstituering (1). Etter opplæring kan man anta at de fleste omsorgspersoner kan administrere denne behandlingen selv hjemme.

Hjerneskada ved MoCD type A er irreversibel. Ifølge litteratur og medisinske fageksperter, er sykdommens alvorlighetsgrad/skadeomfang ved tidspunkt for oppstart avgjørende for nytte av behandlingen. Dersom det allerede har skjedd stor skade, vil nytten av behandlingen være mindre. Ved sterk klinisk eller biokjemisk mistanke om MoCD type A, kan det derfor være aktuelt med oppstart av behandling før diagnosen er genetisk bekreftet. Dette kan også være aktuelt ved prenatal mistanke og hvis søsken har påvist sykdommen.

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert er det mulig at man kan forvente tilnærmet normal levetid og tilnærmet normalt liv ved tidlig oppstart av behandling, men det tar litt tid før vi får nok data i et langtidsperspektiv. På mange måter en svært lovende behandling hos barn som får dette tidlig.

I sitt innspill til Nye Metoder trekker en kliniker frem: «...I tillegg kan administrasjonsform legger en del begrensninger på familielivet, være en vanskelig etisk avveining om behandling skal startes (dersom man feks kommer sent i gang ved neonatal form) eller om behandling er sikkert indisert ved mildere form

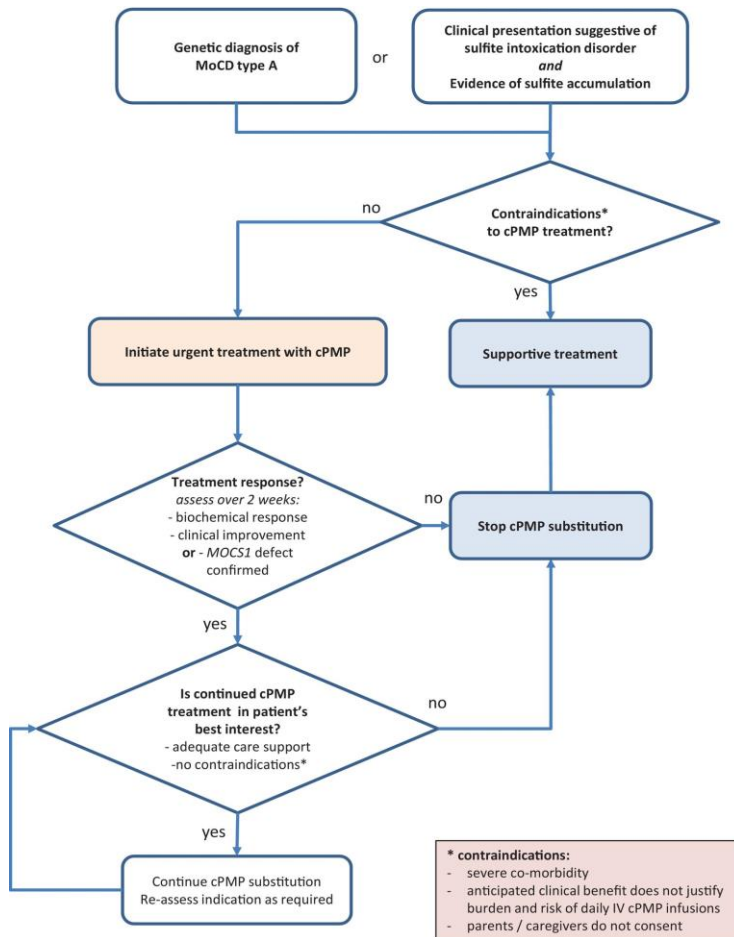
fordi man ikke kjenner sikkert det naturlige forløpet til hver enkelt pas med attenuert form.».

Vedkommende skriver også: «*Man vet ikke pr i dag i hvor mange år man må behandle for å unngå et uheldig utfall (pas med attenuert MoCD A kan plutselig oppleve en forverrelse for eksempel i forbindelse med en infeksjon som de ikke kommer seg fra med videre redusert funksjonstap, men når denne forverrelsen/funksjonstapet kommer i løpet av barndom eller ungdomsalder er ukjent)*» (8).

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, vil det være et sjansespill dersom ikke alle med diagnosen får tilbud om behandling ved en eventuell innføring av fosdenopterin.

I konsensusretningslinjen⁴ (publisert i april 2024) er det skissert et flytskjema for behandling med fosdenopterin (Figur 3) (6). Her skilles det ikke mellom typisk og atypisk MoCD type A, og behandling anbefales ved genetisk påvist MoCD type A eller ved klinisk mistanke/biokjemisk evidens for sulfittforgiftning, med mindre det foreligger kontraindikasjoner. De anbefaler videre evaluering av respons etter to ukers behandling, og at behandling avsluttes dersom manglende biokjemisk respons, klinisk respons eller genetisk bekreftet diagnose (6). Den medisinske fageksperten bekrefter at det vil være rimelig å forholde seg til disse kriteriene også i norsk klinisk praksis. Da man trolig vil se en biokjemisk respons hos alle, vil en slik vurdering først og fremst være en vurdering av klinikk, allerede etablert skade og pasientens beste.

⁴ Flere av forfatterne av konsensusretningslinjen har interessekonflikter knyttet til fosdenopterin, se publikasjonen for detaljer.



Figur 3. Flytskjema for behandling med fosdenopterin (cPMP). Kilde: Schwahn et al. 2024 (6)

DMPs konklusjon om komparator

Pasienter med MoCD type A har i dag ikke noe tilgjengelig behandling utover symptomatisk støttebehandling. Relevant komparator for metodevurderingen er symptomatisk støttebehandling.

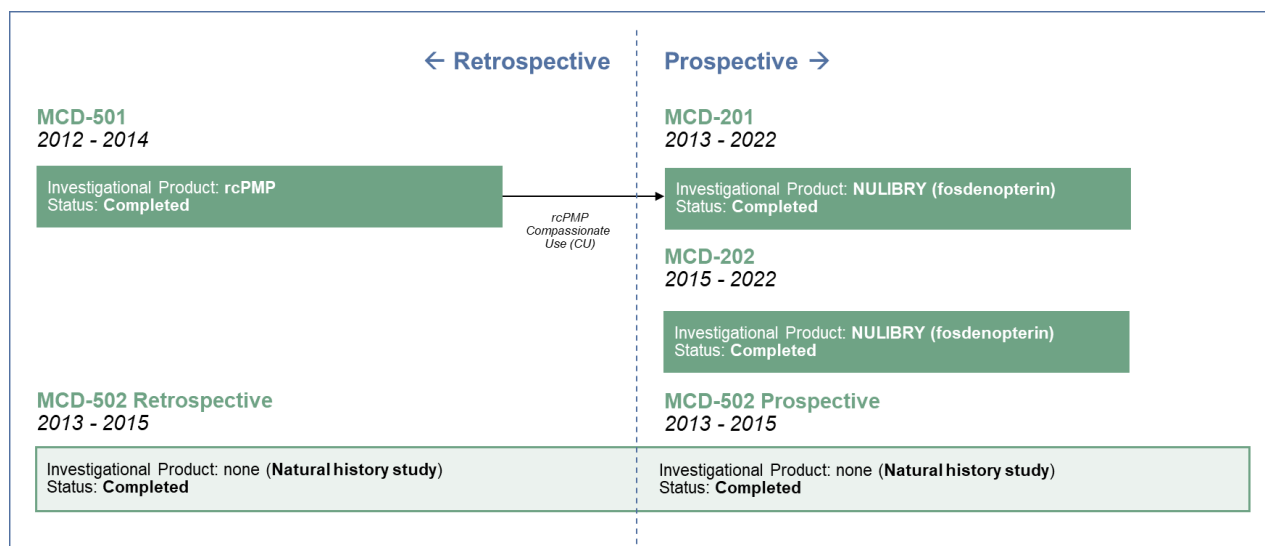
2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Leverandøren har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser 01.03.2023. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Til sammen 18 studier ble inkludert, hvorav elleve kasusrapporter, fire kasusserier, en prospektiv kohort, en litteraturoversikt og en retrospektiv naturlig historikkstudie. Disse studiene er oppsummert kvalitativt i den innsendte dokumentasjonen, men resultatene inngår tilsynelatende ikke som en del av evidensgrunnlaget. Ifølge leverandøren er det trolig noe overlapp mellom pasienter omtalt i kasusrapporter mm. og de som er inkludert i MCD-501. Studiene (MCD-201, MCD-202, MCD-501, MCD, 502) beskrevet i kapittel 2.2 er så vidt DMP kjenner til upubliserte, og ble ikke identifisert gjennom litteratursøket.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Pivotal evidens for effekt og sikkerhet av fosdenopterin er basert på fem studier; én retrospektiv studie av pasienter behandlet under «named-patient» program (MCD-501), to prospektive kliniske studier (MCD-201 og MCD202, hhv. fase 2 og 2/3), én naturlig forløpsstudie med retrospektiv og prospektiv datainnsamling (MCD-502), og én naturlig forløpsstudie med retrospektiv datainnsamling av langtidsdata fra MCD-501 og MCD-502 (MCD-503) (Figur 4). Til sammen fikk 15 pasienter med genetisk bekreftet MoCD type A substraterstatningsterapi med fosdenopterin eller rcPMP (samme aktive enhet som fosdenopterin, og anses terapeutisk tilsvarende) (1). Disse ble sammenlignet med 37 pasienter med genetisk bekreftet MoCD type A fra naturlig historikkstudien (MCD-502). Studiene er presentert i Tabell 3 og Appendiks 1 (detaljert oversikt over utfallsmål).



Figur 4. Oversikt over kliniske studier. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

MCD-501	
Studie ID	NCT01640717
Design	Retrospektiv studie.
Studieperiode	2012-2014 (avsluttet)
Studielokasjon	13 sentre i Australia, Tyskland, Tyrkia, Storbritannia og USA.
Populasjon	Pasienter med MoCD type A, mistenkt type A eller type B som tidligere var behandlet med rcPMP. Studiene inkluderte totalt 15 pasienter, hvorav 10 med MoCD type A som er relevante for denne metodevurderingen.
Intervensjon	Pasientene hadde tidligere mottatt intravenøs behandling med rcPMP 0,08-0,24 mg/kg/dag gjennom «named-patient» program (anbefalt dose i preparatomtale=0,90 mg/kg/dag).
Komparator	n/a
Primære endepunkter	- Fysisk undersøkelse - Vitale tegn - Kliniske laboratoriedata - Arteriell blodgass - Hjerterundersøkelse - Uønskede hendelser
Observasjonstid	Inntil 60 måneder
Datakutt	31.12.2013
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
MCD-201	
Studie ID	NCT02047461 , EudraCT: 2013-002701-56
Design	Fase 2, multisenter, multinasjonal, åpen, dose-eskaleringsstudie
Studieperiode:	2014-2022 (avsluttet)
Studielokasjon	5 sentre i Australia, Tunisia, Nederland, Storbritannia og USA
Populasjon	Pasienter med genetisk bekreftet MoCD type A som fikk rcPMP gjennom «named-patient use».

	Studien inkluderte åtte pasienter.
Intervensjon	cPMP/fosdenopterin 0,182-0,908 mg/kg/dag administrert intravenøst én gang daglig (anbefalt dose i preparatomtale =0,90 mg/kg/dag). Dosen ble matchet til dosering av rcPMP som pasienten fikk fra tidligere.
Komparator	n/a
Primært endepunkt	Sikkerhet - Type, antall, frekvens og alvorlighet av uønskede hendelser - Endring fra baseline i kliniske laboratorietester, funn på fysisk undersøkelse, vitale tegn og elektroencefalogram, EEG.
Observasjonstid	72 måneder
Datakutt	Avsluttet i oktober 2022 (ifølge ClinicalTrials.org)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
MCD-202	
Studie ID	NCT02629393 , EudraCT: 2013-002702-30
Design	Fase2/3, multisenter, multinasjonal, ikke-kontrollert, åpen studie
Studieperiode	2016-2022 (avsluttet)
Studielokasjon	Tre sentre i Israel, Norge og Storbritannia
Populasjon	Nyfødte (1-28 dager), spedbarn (29 dager - <2 år) og barn (2-5 år) med MoCD type A, som enten var behandlingsnaive eller som tidligere hadde fått cPMP gjennom «compassionate use». Hos nyfødte var MoCD type A diagnose basert på 1) prenatal genetisk test eller 2) kliniske og/eller laboratoriske tegn og symptomer på MoCD type A innen 28 dager etter fødsel. Hos spedbarn og barn var MoCD type A diagnose basert på genetisk test, biokjemisk profil og kliniske tegn og symptomer. Studien inkluderte totalt fem pasienter, hvorav tre med MoCD type A som er relevante for denne metodevurderingen. Én av disse pasientene ble inkludert etter datakutt for innsending av søknad om markedsføringstillatelse 31.10.2020 («D90 update period»). Denne pasienten ble ikke inkludert i analyser for alle utfall.

Intervensjon	cPMP/fosdenopterin 0,397-0,983 mg/kg/dag administrert intravenøst én gang daglig (anbefalt dose i preparatomtale =0,90 mg/kg/dag). Oppstart tidligst mulig etter fødsel og dosering basert på gestasjonsalder.
Komparator	n/a
Primært endepunkt	Overlevelse
Observasjonstid	36 måneder
Datakutt	Avsluttet i oktober 2022 (ifølge ClinicalTrials.org)
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
MCD-502	
Studie ID	NCT01735188
Design	Retrospektiv og prospektiv, multisenter, multinasjonal observasjonsstudie
Studieperiode	2013-2015 (avsluttet)
Studielokasjon	27 sentre i Canada, Tyskland, Spania, Storbritannia, Israel, Italia, Japan, Malaysia, Nederland, Polen, Saudi-Arabia, Tunisia, Tyrkia og USA
Populasjon	Levende og avdøde pasienter med klinisk og biokjemisk eller genetisk dokumentert MoCD eller isolert sulfittoksidase-mangel. Biokjemiske kriterier var 1) forhøyet SSC i urin, serum eller plasma eller 2) positiv sulfitt på minst to urinprøver. Studien inkluderte totalt 65 pasienter, hvorav 37 med MoCD type A som er relevante for denne metodevurderingen. 13 av 37 (35 %) fullførte den 12 måneder lange prospektive delen av studien.
Intervensjon	n/a
Komparator	n/a
Primært endepunkt	Naturlig forløp, overlevelse ved alder 1 år

Observasjonstid	24 måneder
Datakutt	n/a
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

cPMP, sykklisk pyranopterin monofosfat; EMA, Det europeiske legemiddelbyrået; MoCD, molybden kofaktormangel; rcPMP, rekombinant sykklisk pyranopterin monofosfat; SSC, S-Sulfocystein

Studie MCD-503 (2019-2020) var en oppfølgende datainnsamlingsstudie. Målet var å samle overlevelseshdata og data fra nevrologiske bildeundersøkelser for pasienter som var med i studiene MCD-502 og MCD-501 og som var i live da disse studiene ble avsluttet. Siden studien kun inkluderte pasienter som allerede var med i enten MCD-501 eller MCD-502 omtales den ikke spesifikt i det følgende.

Andre relevante og pågående studier

Ettersom fosdenopterin fikk markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre en ikke-intervensjonsstudie etter godkjenning (PASS) for ytterligere å karakterisere den langsiktige sikkerheten og effekten av fosdenopterin. Leverandøren skal rapportere til EMA årlig fra september 2024. Det er ikke oppgitt andre pågående studier.

DMPs vurdering

Studiene MCD-501, MCD-201, MCD-202 og MCD-502 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen for fosdenopterin (cPMP), og er vurdert av EMA (12). Alle fire studiene er enarmede og to av de er helt eller delvis retrospektive (MCD-501 og MCD-502). I likhet med EMA, vurderer DMP det som rimelig at det ikke er utført en (placebo)-kontrollert studie, da MoCD type A er en svært sjelden sykdom uten andre målrettede behandlingsalternativer. Tidlige positive resultater for fosdenopterin fra «named-patient»-programmer og kasusstudier, introduserer også et spørsmål om kontrollerte studier ville vært etisk å utføre (12).

Data fra studiene MCD-501, MCD-201 og MCD-202 er sammenlignet med data fra naturlig historikkstudiene MCD-502 og MCD-503 (se beskrivelse i kapittel 0). Bruk av en ekstern (naturlig forløp) kontrollarm introduserer potensielle problemer knyttet til både intern og ekstern validitet. Ifølge EMA bør en slik analyse kun aksepteres i tilfeller der sykdommens naturlige forløp er forutsigbart, forventet behandlingseffekt er stor og endepunktene er objektive. I dette tilfellet vurderer de at forutsetningene er oppfylt da de fleste med MoCD type A har sykdom som debuterer tidlig (typisk MoCD type A), med rask progresjon og forutsigbart forløp (12).

DMP vurderer at data fra MCD-501, MCD-201, MCD-202, MCD-502 og MCD-503 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å belyse effekt og sikkerhet av fosdenopterin (cPMP). Det bemerkes imidlertid at studienes design og bruk av en ekstern kontrollarm medfører høy risiko for systematiske

skjevheter i estimater for relativ effekt. Få inkluderte pasienter medfører også upresise effektestimater. *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering* (Prioriteringsmeldingen) åpner imidlertid for at et lavere krav til dokumentasjon kan aksepteres ved små pasientgrupper med alvorlig tilstand (13). Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Det foreligger ingen kontrollerte studier av rcPMP/fosdenopterin. For å etablere relativ effekt er det derfor gjort en analyse basert på data fra de fem studiene MCD-501, MCD-201, MCD-202, MCD-502 og MCD-503. Totalt 52 pasienter ble inkludert i analysen, hvorav 15 pasienter i behandlingsgruppen og 37 pasienter i kontrollgruppen.

Leverandøren har analysert tre ulike populasjoner (se Tabell 4):

- Fullt analysesett (FAS): alle behandlede og ubehandlede pasienter med MoCD type A, n= 15+37
- Prospektiv FAS (PFAS): alle behandlede og ubehandlede pasienter med MoCD type A som ble fulgt prospektivt i MCD-502, MCD-201 og MCD-202. Dette er en undergruppe av FAS, n= 11+14
- Genotype-matchet analysesett (GMAS): alle behandlede og ubehandlede pasienter med MoCD type A som inngikk i m:n-matchingen (hvor m er antall behandlede pasienter og n er antall kontroller for en gitt match), n=15+19. 9 av 15 behandlede pasienter hadde minst én genotype-matchet kontroll. For 6 av 15 fantes det ingen homozygot match blant ubehandlede pasienter, disse ble derfor matchet basert på mutasjoner med en lignende forventet virkning på proteinfunksjon. Det henvises til EPAR for ytterligere detaljer om matchingen (12).

Tabell 4. Pasientfordeling og oversikt over analysesettene (datakutt 31.10.2021). Kilde: innsendt dokumentasjon.

Disposition Category	cPMP-Treated Patients				Untreated Controls
	MCD-501 only (N=4) [†] n (%)	MCD-201 (N=8) n (%)	MCD-202 only (N=3) n (%)	Total (N=15) n (%)	MCD-502 (N=37) n (%)
Number of Patients Included	4	8	3	15	37
Number of Patients Ongoing as of Data Cut-off	0	8 (100)	2 (50,0)	10 (64,3)	0
Number of Patients Off Treatment	4 (100)	0	1 (50,0)	5 (35,7)	37 (100)
Number of Patients with Follow-up Information from study MCD-503	0	NA	NA	0	6 (16,2)

FAS	4 (100)	8 (100)	3 (100)	15 (100)	37 (100)
PFAS	0	8 (100)	3 (100)	11 (71,4)	14 (37,8)
GMAS	4 (100)	8 (100)	3 (100)	15 (100)	19 (51,4)

Abbreviations: cPMP, cyclic pyranopterin monophosphate; NA, not applicable; rcPMP, recombinant cyclic pyranopterin monophosphate. †Six out of the eight patients who participated in study MCD-501 also participated in study MCD-201. Additionally, two patients, who had previously received rcPMP treatment through named-patient use but were not part of the MCD-501 study, were enrolled in MCD-201.

Leverandøren oppgir at FAS-populasjonen er det primære analysesettet, mens PFAS og GMAS er støttende analysesett. Utover genotype-matchingen, er det ikke gjort forsøk på å justere for konfunderende faktorer som kan introdusere systematiske skjevheter i effektestimatene.

Ifølge EMA er det uklart om matching på genotype er tilstrekkelig for å justere for konfunderende faktorer. Dersom denne matchingen skal være valid, må det antas at matchingen fører til at både prognose og behandlingseffekt er uavhengig av andre variabler (f.eks. kjønn). Videre stiller EMA spørsmål rundt om det er en sikker genotype-fenotype-korrelasjon ved MoCD type A (2).

Parameter Statistic	Treated Patients (FAS and GMAS)				Untreated Controls	
	MCD-501 only (N=4)	MCD-201 (N=8)	MCD-202 (N=3)	Total (N=15)	MCD-502 FAS (N=37)	MCD-502 GMAS (N=19)
Gender, n (%)						
Male	3 (75,0)	3 (37,5)	1 (33,3)	7 (50,0)	28 (75,7)	13 (68,4)
Female	1 (25,0)	5 (62,5)	2 (66,7)	8 (53,3)	9 (24,3)	6 (31,6)
Race, n (%)						
White	4 (100)	5 (62,5)	2 (66,7)	11 (73,3)	21 (56,8)	12 (63,2)
Asian	0	3 (37,5)	1 (50,0)	4 (28,6)	10 (27,0)	4 (21,1)
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	6 (16,2)	3 (15,8)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	1 (25,0)	0	0	1 (6,7)	2 (5,4)	0
Not Hispanic or Latino	3 (75,0)	8 (100)	2 (66,7)	13 (86,7)	31 (83,8)	15 (78,9)
Not Reported/ Unknown	0	0	1 (33,3)	1 (6,7)	4 (10,8)	4 (17,6)
Gestational Age, weeks						

n	4	8	3	15	30	16
Mean (SD)	37,4 (1,78)	38,8 (1,52)	38,1 (1,85)	38,3 (1,65)	39,0 (1,19)	39,0 (0,90)
Median	37,7	39,0	38,0	39,0	39,0	39,0
Min, Max	35, 39	36, 41	36,3, 40	35, 41	36, 41	37, 40,3

Abbreviations: cPMP=cyclic pyranopterin monophosphate; FAS=Full Analysis Set; GMAS=Genotype- Matched Analysis Set; NA=not applicable; rcPMP=recombinant Escherichia coli-derived cPMP; SD=standard deviation. The six patients that were treated with rcPMP on Study MCD-501 and went on to enroll in Study MCD-201 are only presented in the MCD-201 column.

Sykdomskaraktetika ved baseline er presentert i Tabell 6. Median alder ved symptomstart var sammenlignbar hos behandlede (1 dag) og ubehandlede (2 dager) pasienter. Maksimal alder ved symptomstart var imidlertid vesentlig høyere hos ubehandlede pasienter (2,6 år) sammenlignet med behandlede pasienter (5 dager). De fleste pasientene hadde symptomer innen 28 dager etter fødsel, men én og fire pasienter blant hhv. behandlede og ubehandlede pasienter hadde symptomstart senere enn dette og hadde dermed det som benevnes atypisk sykdom.

Median alder ved genetisk bekreftet diagnose var 4 dager, og varierte fra 181 dager før fødsel til 757 dager (2,1 år) etter fødsel hos behandlede pasienter, dette inkluderte fire pasienter som ble diagnostisert prenatalt. Ubehandlete pasienter fikk genetisk bekreftet diagnose senere. Median alder hos disse var 269 dager (8,8 måneder), og varierte fra 4 dager til 40 år.

Tabell 6. Sykdomskaraktetika ved baseline (Fullt analysesett, FAS og genotype-matchet analysesett, GMAS). Datakutt: 30.10.2021. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Parameter statistic	Treated patients (FAS and GMAS)				Untreated controls	
	MCD-501 only (N=4)	MCD-201 (N=8)	MCD-202 only (N=3)	Total (N=15)	MCD-502 FAS (N=37)	MCD-502 GMAS (N=19)
Age at Onset of first MoCD symptoms (days)						
n	4	8	3	15	37	19
Mean (SD)	1,8 (0,96)	1,5 (1,41)	1,0 (0,00)	1,5 (1,16)	55,1 (192,70)	16,6 (50,83)
Median	1,5	1,0	1,0 ^b	1,0	2,0	2,0
Min, Max	1, 3	1, 5 ^a	1, 1 ^b	1, 5 ^a	1, 927	1, 222
Age at first MoCD symptom category						
≤ 28 days, n (%)	4 (100)	8 (100)	2 (100) ^b	14 (100)	33 (89,2)	17 (89,5)
> 28 days, n (%)	0	0	0	0	4 (10,8)	2 (10,5)
No reported symptoms, n (%)	0	0	1 (33.3%)	1 (6.7%)	0	NA

Abbreviations: cPMP=cyclic pyranopterin monophosphate; FAS=Full Analysis Set; GMAS=Genotype-Matched Analysis Set; Max=maximum; Min=minimum; MoCD=molybdenum cofactor deficiency; A=not applicable; rcPMP=recombinant Escherichia coli-derived cPMP; SD=standard deviation. Note: Hypertonia, hypotonia, and encephalopathy were not collected as signs/symptoms in the MCD-501 and MCD-502 studies.

^a The maximum of 5 days is based on a patient with a missing day for onset of first signs and symptoms; the missing day was imputed using the 15th of the month and based on this patient's date of birth, the first symptoms could have occurred from 1 day to 21 days of age. The six patients that were treated with rcPMP on Study MCD-501 and went on to enroll in Study MCD-201 are only presented in the MCD-201 column.

^b Patient was diagnosed *in utero* and initiated treatment with cPMP prior to the onset of signs and symptoms; patient is included as having onset within ≤ 28 days of birth.

Tegn og symptomer på MoCD ved baseline, før oppstart av behandling, er presentert i Tabell 7. De fleste pasientene hadde rapportert anfall prenatalt eller i nyfødtperioden (behandlede: 73,3 %; ubehandlede: 70,3 %), men det var en høyere andel blant ubehandlede pasienter som fikk første anfall senere enn dette (behandlede: 6,7 %; ubehandlede: 21,6 %). De hyppigst rapporterte symptomene blant både behandlede og ubehandlede var anfall, spisevansker, høy gråt og hyperekpleksi. Det var en lavere andel med anfall (66,7 % versus 91,9 %) og spisevansker (60,0 % versus 83,8 %) blant behandlede sammenlignet med ubehandlede pasienter.

Tabell 7. Tegn og symptomer på MoCD ved baseline, før oppstart av behandling (Fullt analysesett, FAS og genotype-matchet analysesett, GMAS). Datakutt: 30.10.2021. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Parameter Statistic	Treated Patients (FAS and GMAS)				Untreated Controls	
	MCD-501 only (N=4)	MCD-201 (N=8)	MCD-202 only (N=3)	Total (N=15)	MCD-502 FAS (N=37)	MCD-502 GMAS (N=19)
Patients with early seizures ^a						
No symptoms reported, n (%)	0	2 (25,0)	1	3 (20)	3 (8,1)	1 (5,3)
First Seizure <i>in Utero</i> or During Neonatal Period, n (%)	4 (100)	5 (62,5)	2 (100)	11 (73,3)	26 (70,3)	13 (68,4)
First Seizure Post Neonatal Period, n (%)	0	1 (12,5)	0	1 (6,7)	8 (21,6)	5 (26,3)
MoCD presenting signs and symptoms						
Seizures, n (%)	4 (100)	5 (62,5)	1 (33,3)	10 (66,7)	34 (91,9)	18 (94,7)
Feeding difficulties, n (%)	4 (100)	4 (50,0)	1 (33,3)	9 (60,0)	31 (83,8)	17 (89,5)
High-pitched cry, n (%)	3 (75,0)	4 (50,0)	0	7 (46,7)	16 (43,2)	10 (52,6)

Exaggerated startle response, n (%)	2 (50,0)	3 (37,5)	0	5 (33,3)	12 (32,4)	9 (47,4)
Metabolic acidosis, n (%)	2 (50,0)	2 (25,0)	0	4 (26,7)	7 (18,9)	4 (21,1)
Hypertonia, n (%)	NA	3 (37,5)	0	3 (20,0)	NA	NA
Hypotonia, n (%)	NA	2 (25,0)	0	2 (13,3)	NA	NA
Encephalopathy, n (%)	NA	3 (37,5)	0	3 (20,0)	NA	NA
Intracranial haemorrhage, n (%)	2 (50,0)	0	0	2 (13,3)	2 (5,4)	0
Other, n (%)	2 (50,0)	5 (62,5)	0	7 (46,7)	11 (29,7)	5 (26,3)

Note: Hypertonia, hypotonia, and encephalopathy were not collected as signs/symptoms in the MCD-501 and MCD-502 studies.

^aEarly seizures are defined as those reported either while the patient was *in utero* or within the first 28 days of life.

De 14 pasientene med typisk MoCD type A ble inkludert og startet behandling mellom 1 og 69 dager etter fødsel, de fleste i løpet av de første dagene og enkelte noe senere (dag 32, 37 og 69). Den ene pasienten med atypisk sykdom startet behandling ved 33 måneders alder (denne pasienten hadde symptomstart ved 12 måneders alder og genetisk bekreftet diagnose ved 25 måneders alder).

Baselineverdier for endepunktvariablene, er presentert sammen med effektresultatene i kapittel 3.4.

3.1.2 Norsk klinisk praksis

MoCD type A er en ekstremt sjelden sykdom, og DMP er [REDACTED] med denne diagnosen i Norge per i dag. [REDACTED] Det er følgelig begrenset med kunnskap om slike pasienter i norsk klinisk praksis.

Utredning og diagnostikk av MoCD er beskrevet i kapittel 1.2.2.

I Norge vil trolig både pasienter med typisk og atypisk MoCD type A være aktuelle for behandling med fosdenopterin. Ifølge fageksperter vil det kunne være aktuelt å starte behandling før diagnosen er bekreftet, mens oppstart av behandling vil veies opp mot forventet nytte dersom sykdommen allerede har ført til alvorlige skader. Atypisk MoCD type A har et mildere, men mer uforutsigbart forløp sammenlignet med typisk MoCD type A (se kapittel 1.2). Ifølge kliniker som DMP har konsultert, vil det imidlertid være et sjansespill om ikke alle med diagnosen får tilbud om behandling ved en eventuell innføring av fosdenopterin.

3.1.3 DMPs vurdering

Det er utfordrende å vurdere om behandlede og ubehandlede pasienter er sammenlignbare da noen ble diagnostisert allerede prenatalt og behandling startet svært tidlig, før enkelte variabler kunne måles. Betydningen av eventuelle forskjeller (f.eks. i anfall og spisevansker) ved baseline er uklar. DMP seg stiller

imidlertid bak EMAs vurdering om at behandlede og ubehandlede pasienter er sammenlignbare basert på at median alder ved symptomstart var omtrent lik, og dette er den viktigste prognostiske faktoren (2). I det følgende diskuteres overførbarheten til norsk klinisk praksis.

Innsendt dokumentasjon baserer seg i hovedsak på pasienter med typisk MoCD type A, med symptomstart prenatalt eller kort tid etter fødsel. For disse startet behandling mellom dag 1 og 69. Omfang av skade ved oppstart av behandlingen, er trolig den viktigste effektmodifiserende faktoren ved behandling med fosdenopterin. Ifølge fageksperten som DMP har konsultert, vil man i Norge kunne forvente bedre effekt på barnets funksjon, sekundære tilstander (f.eks. epilepsi) og overlevelse enn man hittil har sett i studier da pasienter trolig i større grad vil kunne starte behandling tidlig og dermed kanskje hindre hjerneskade og senere hjerneatrofi.

Det er begrenset med kunnskap om effekten av rcPMP/fosdenopterin når det gjelder pasienter med atypisk MoCD type A. I EPAR vurderes det at resultatene for effekt og sikkerhet er overførbar til pasienter med atypisk sykdom, da disse har den samme underliggende patofysiologien som pasienter med typisk sykdom. De er imidlertid mer usikkerhet knyttet til den relative effekten hos disse pasientene, da det naturlige forløpet er mer heterogent og mindre forutsigbart enn ved typisk MoCD type A.

3.2 Intervensjon

3.2.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8 viser dosering, administrasjon og behandlingsvarighet i innsendt dokumentasjon sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon. Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR (2) preparatomtale (1)

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	MCD-501: Retrospektiv studie av pasienter behandlet med rcPMP i «named-patient»-programmer (n=4). Doseringen var 0,08-0,24 mg/kg/dag. MCD-201: Prospektiv dose-eskaleringsstudie av pasienter tidligere behandlet med rcPMP (n=8). Første fosdenopterin-dose matchet til rcPMP-dose. 4 av 8 titrert opp til 0,908 mg/kg/dag, 2 titrert opp til 0,726 mg/kg/dag og forble på denne, 2 titrert opp til 0,726 mg/kg/dag, men hadde dose-reduksjon til hhv. 0,182 og 0,363 mg/kg/dag pga. behov for enklere administrering.	Det antas at fosdenopterin vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er: <u>Pasienter under 1 år:</u> Prematur nyfødt (gestasjonsalder < 37 uker), anbefalte startdose av fosdenopterin er 0,40 mg/kg/dag administrert intravenøst én gang daglig. Dosen skal titreres til måldosen på 0,90 mg/kg/dag over en periode på 3 måneder som vist i preparatomtalen. Nyfødt til termin (gestasjonsalder ≥ 37 uker), anbefalte startdose av fosdenopterin er 0,55 mg/kg/dag administrert intravenøst én gang daglig. Dosen skal titreres til måldosen på 0,90 mg/kg/dag over en periode på 3 måneder som vist i preparatomtalen.

	MCD-202: Prospektiv studie av pasienter som var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med rcPMP (n=3). Dosering av fosdenopterin: 1 startet behandling samme dag som fødsel med 0,397 mg/kg/dag og økte til 0,983 mg/kg/dag etter 9 måneder. Ën startet behandling ved 33 måneders alder med 0,530 mg/kg/dag og økte til 0,908 mg/kg/dag etter 3 måneder. Ën startet behandling samme dag som fødsel med 0,530/kg/dag, men behandling ble avsluttet etter ni dager (ni doser), etter legens vurdering.	<u>Pediatrisk populasjon fra 1 år til mindre enn 18 år og voksne:</u> Den anbefalte dosen av fosdenopterin 0,90 mg/kg (basert på faktisk kroppsvekt) administrert intravenøst én gang daglig.
Administrasjonsmåte	Intravenøst I alle studier ble behandlingen startet opp i sykehus, men videre doser ble tilberedt og administrert av omsorgsperson etter instruksjon og trening.	Intravenøst Hvis det anses som passende av helsepersonell, kan fosdenopterin administreres hjemme av pasientens omsorgsperson. Helsepersonell skal beregne og levere volumet av fosdenopterin i milliliter (ml) og antall hetteglass som trengs for hver dose til omsorgspersonen/pasienten.
Behandlingsvarighet	Median: 1960 dager (5,4 år), spredning: 6 til 4896 dager (13,4 år)	Livslang behandling

3.2.2 DMPs vurdering

DMP antar at fosdenopterin vil doseres i henhold til preparatomtalen. Videre antas det at fosdenopterin som hovedregel vil administreres av omsorgspersoner hjemme hos pasienten.

Doseringen av rcPMP og fosdenopterin var ulik mellom studiene, noe som kan forklares av tidlige studiers utforskende natur. Dosering er ikke oppgitt for enkeltpasienter i MCD-501, men i MCD-201/202 var det en pasient som fikk en noe høyere dose og flere som fikk en lavere dose enn det som er anbefalt i preparatomtalen (=0,90 mg/kg/dag).. Samlet sett påvirker dette overførbarheten av studieresultatene, og det kan være en risiko for at effekten vist i studiene vil avvike noe fra hva man kan forvente i norsk klinisk praksis ved dosering iht. preparatomtalen.

Ifølge EMA er det ikke utført noen dedikert dosefinnende studie, og anbefalt dosering er basert på prekliniske funn, farmakokinetikkstudier og klinisk erfaring. EMA vurderer samlet sett at begrunnelsen for doseringen er begrenset, og stiller blant annet spørsmål om den langsomme doseeskaleringen (tre måneder til maksimal dose) er berettiget, dersom man antar økt nytte ved høyere dose (2).

3.3 Komparator

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

En naturlig historikkstudie ble benyttet som kontrollarm i analysen. Det er ikke oppgitt hva slags støttebehandling pasientene i denne studien fikk.

Behandling av MoCD type A i norsk klinisk praksis er beskrevet i kapittel 1.3, denne består av symptomatisk støttebehandling.

3.3.2 DMPs vurdering

Pasienter med MoCD type A har i dag ingen tilgjengelig behandling utover symptomatisk støttebehandling. DMP vurderer at eventuelle ulikheter i støttebehandling gitt i naturlig forløp studien MCD-502 og i norsk klinisk praksis, kan påvirke overførbarheten av enkelte utfallsmål, som for eksempel overlevelse. Siden støttebehandling ikke påvirker den underliggende sykdommen, som har et alvorlig og progressivt forløp, er dette trolig av begrenset betydning totalt sett.

3.4 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og sikkerhet er basert på en analyse av studiene MCD-501, MCD-201, MCD-202, MCD-502 og MCD-503. Studiene er presentert i Kapittel 2.

3.4.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 31.10.2020 for de fleste utfallsmålene og 31.10.2021 for utfallsmålene overlevelse og biomarkører i opprinnelig dokumentasjon. Dette er ifølge leverandøren de siste tilgjengelige datakuttene. Studiene er nå avsluttet, og leverandøren har på oppfordring fra DMP sendt inn siste studierapport (CSR) for MCD-201 og MCD-202 (datert april/mai 2023), men har ikke oppdatert analysene og tabellene med nye tall. Slik de opprinnelige tabellene og dataene i studierapportene er presentert, har det ikke vært mulig for DMP å oppdatere dette selv på en valid måte. Resultatene som presenteres derfor fra den opprinnelige innsendingen dersom ikke annet er angitt.

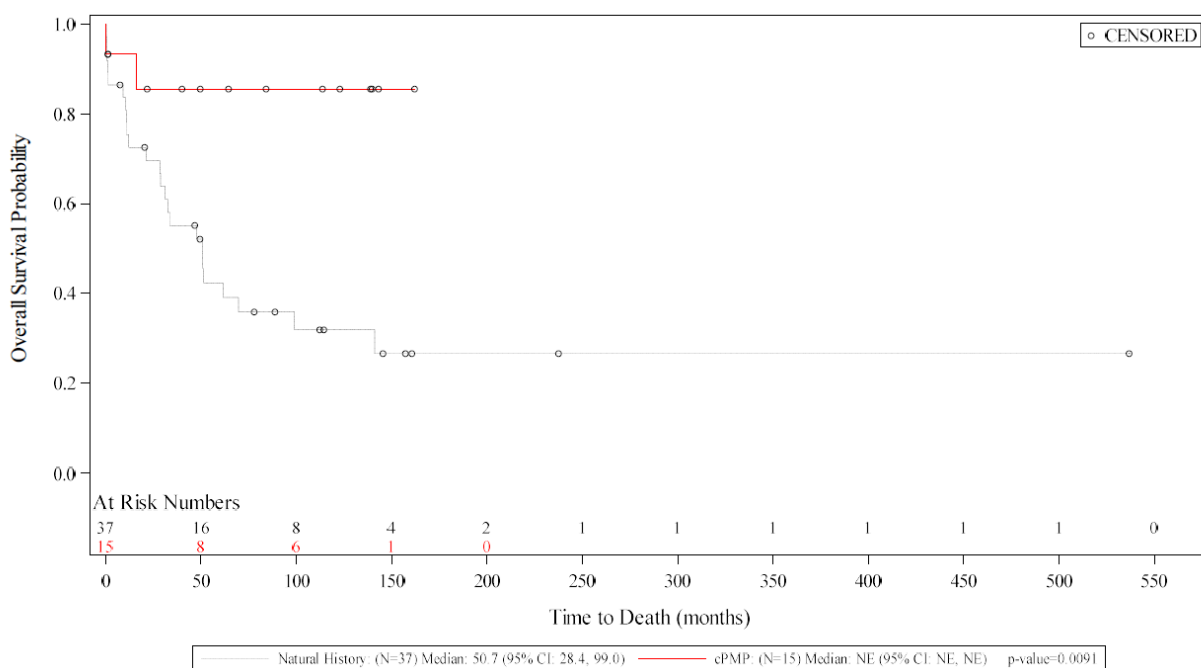
Ved datakutt den 31.10.2021 var median tid på behandling 5,4 år (spredning 6 dager til 13,4 år) og samlet eksponeringstid 83 pasientår. Ved dette tidspunktet fikk 10 av 15 (66,7 %) pasienter fortsatt behandling (åtte i MCD-201 og to i MCD-202). Det var fem som hadde avsluttet behandling. Én pasient i studien MCD-202 avsluttet behandling etter ni dager på grunn av dårlig nevrologisk prognose. I tillegg er det oppgitt at to pasienter døde og to avsluttet behandling grunnet unormale radiologiske funn eller dårlig nevrologisk prognose i MCD-501 (tidspunkt ikke oppgitt). Tre av de fem som hadde avsluttet behandling innen 31.10.2021 var i live ved siste kontakt. Det fremgår av innsendt CSR for MCD-202 at ytterligere én pasient avsluttet studiebehandlingen før studieslutt, denne ble overført til kommersielt tilgjengelig fosdenopterin.

Leverandøren oppgir at gjennomsnittlig (SD) oppfølgingstid i MCD-201, MCD-202 og MCD-501 er hhv. 79,4 (21,1), 30 (37,6) og 21 (18,9) måneder. Median oppfølgingstid for den prospektive delen av MCD-502 var 12 måneder, men det er ikke oppgitt hvor lang den retrospektive oppfølgingstiden var. Oppfølgingstid for MCD-503, som ble satt opp for å innhente langtidsdata for pasienter opprinnelig inkludert i MCD-501 og MCD-502, er ikke oppgitt.

For å forenkle tolkningen av resultater for enkelte utfallsmål presenteres kun totalresultatene for behandlede pasienter, selv om leverandøren også har sendt inn resultater på studienivå.

3.4.1.1 Overlevelse

Behandling med rcPMP/fosdenopterin førte til en statistisk signifikant forbedret overlevelse sammenlignet med ubehandlede pasienter (Figur 5). Ved datakutt 31.10.2021, var 2 av 15 behandlede pasienter (13,3 %) og 24 av 37 ubehandlede pasienter (64,9 %) døde. Median overlevelse kunne ikke beregnes hos behandlede pasienter pga. få hendelser og var 50,7 måneder (4,2 år) for ubehandlede pasienter (log rank $p=0,0091$). Hazard ratio (HR) for død var 5,5 (95 % konfidensintervall, KI, 1,44-21,04). Sannsynlighet for overlevelse ved ett års alder var 93,3 % blant behandlede og 75,3 % blant ubehandlede pasienter. Ved to og tre års alder var sannsynlighet for overlevelse hhv. 85,5 % og 85,5 % blant behandlede pasienter og hhv. 69,6 % og 55,1 % blant ubehandlede pasienter. Resultater fra GMAS var konsistente med resultatene fra FAS.



Figur 5. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse for behandlede (rød kurve) og ubehandlede (grå kurve) pasienter (Fullt analysesett, FAS. Datakutt: 31.10.2021. Kilde: innsendt dokumentasjon.

3.4.1.2 Biomarkører

Behandling med cPMP/fosdenopterin førte til en rask reduksjon i S-Sulfocystein (SSC)/kreatinin og xantin/kreatinin og økning i urat/kreatinin, som vedvarte over tid. Ifølge leverandøren hadde alle pasientene en lignende biokjemisk respons. Blant ubehandlede pasienter var verdier av SSC/kreatinin og xantin/kreatinin forhøyet og urat/kreatinin lavt over tid. Se Appendiks 2 for detaljerte resultater for biomarkører.

3.4.1.3 Næringstilførsel

Flere behandlede pasienter var i stand til å innta næring oralt ved siste måling og de hadde lenger tid til behov for vedvarende enteral ernæring sammenlignet med ubehandlede pasienter. Ved siste måling kunne 8 av 14 (57,1 %) behandlede og 10 av 33 (30,3 %) ubehandlede pasienter innta næring peroralt (odds ratio, OR: 7,8; 95 % KI 1,38-43,8, $p=0,020$). Median tid til vedvarende behov for enteral ernæring var hhv. 75,0 og 10,5 måneder. Resultater fra GMAS var konsistente med resultatene fra FAS.

Pasienten med atypisk sykdom som ble inkludert i løpet av oppdateringsperioden («D90 update period») var i stand til å innta næring oralt ved inklusjon.

3.4.1.4 Vekst

Resultater for vekt, høyde og hodeomkrets er oppgitt som z-skår. Z-skår angir hvor mange standardavvik målingen er fra gjennomsnittlig verdi for alder og kjønn i en referansepopulasjon. Median z-skår var nærmere 0 for flere behandlede pasienter enn for ubehandlede pasienter, noe som indikerer vekst nærmere det som er forventet ut ifra alder for de behandlede pasientene. Ved siste måling var median z-skår hos behandlede vs. ubehandlede pasienter hhv. -0,34 vs. -0,63 for vekt, -0,86 vs. -1,37 for høyde og -0,70 vs. -1,91 for hodeomkrets.

Ifølge studierapporten (CSR) for MCD-202 var z-skår for pasienten med atypisk MoCD type A, som ble inkludert løpet av oppdateringsperioden («D90 update period»), 1,78 for vekt, 0,50 for høyde og 2,57 for hodeomkrets ved siste måling.

3.4.1.5 Utvikling

Data er presentert samlet for de 14 pasientene med typisk MoCD type A. Data for pasienten med atypisk sykdom som ble inkludert i løpet av oppdateringsperioden (D90 update period), er presentert separat.

3.4.1.5.1 Gross Motor Function Classification System, Expanded and Revised (GMFCS-ER)

Grovmotorisk funksjon ble vurdert med Gross Motor Function Classification System, Expanded and Revised (GMFCS-ER) i studiene med prospektiv oppfølging (PFAS, $n=11$). GMFCS-ER er en skala på fem nivåer som er utviklet for å vurdere funksjonsnivå hos pasienter med cerebral parese på grunnlag av selvinitierte bevegelser. Siden grovmotorisk funksjon avhenger av alder, beskrives de ulike nivåene i verktøyet ulikt i ulike aldersgrupper. Pasienter klassifisert som nivå I kan gå uten begrensninger. Pasienter klassifisert som nivå V transporteres i manuell rullestol (14).

Tabell 9 viser grovmotorisk funksjon ved første og siste undersøkelse. Det var betydelig forskjell ved baseline mellom pasientene som senere ble og ikke ble behandlet, med en større andel pasienter klassifisert som nivå 1 blant behandlede pasienter og en større andel klassifisert som nivå V blant ubehandlede pasienter. Det var få pasienter som endret klassifisering underveis. Pasienter med nivå 1-gradering som ble behandlet med rcPMP/fosenopterin så ut til å beholde sitt funksjonsnivå, og én pasient oppnådde bedring (fra nivå IV til nivå III), denne pasienten gikk med hjelpemidler ved 4 års alder⁵. Ifølge leverandøren hadde de 4 (44,4 %) behandlede pasientene som hadde statisk encefalopati og GMFCS-ER

⁵ Ifølge studierapporten (CSR) for MCD-202 ble denne pasienten klassifisert som «Level II» ved målinger fra 4,5 til 6 års alder (siste måling). På dette nivået kan barnet gå med begrensninger.

nivå V ved inklusjon, samme klassifisering ved siste undersøkelse. De fleste (81,8 %) ubehandlede pasientene var avhengig av rullestol (nivå V) ved både baseline og siste undersøkelse.

Pasienten med atypisk sykdom ble vurdert med Gross Motor Function Measure (GMFM-88). Dette verktøyet består av 88 oppgaver og er utviklet for å vurdere grovmotorisk funksjon hos barn med cerebral parese. Totalskår går fra 0-100. Pasienten oppnådde skår på 78 % og 70 % ved hhv. 34,3 og 35,8 måneders alder. Iht. protokoll ble ikke motorisk funksjon vurdert med GMFCS-ER etter datakutt 31.10.2020, men den aktuelle pasienten ville vært klassifisert som nivå I (går uten begrensninger).

Tabell 9. Grovmotorisk funksjon ved første og siste undersøkelse (Prospektivt fullt analysesett, PFAS). Datakutt: 31.10.2020. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Analysis Visit Result	Treated Patients (N=10)	Untreated Controls (N=14)
Baseline, n	9^a	11
Level I, n (%)	4 (44,4)	1 (9,1)
Level II, n (%)	0	1 (9,1)
Level III, n (%)	0	0
Level IV, n (%)	1 (11,1)	0
Level V, n (%)	4 (44,4)	9 (81,8)
Last visit, n	9^a	11
Level I, n (%)	4 (44,4)	1 (9,1)
Level II, n (%)	0	0
Level III, n (%)	1 (11,1)	0
Level IV, n (%)	0	1 (9,1)
Level V, n (%)	4 (44,4)	9 (81,8)

3.4.1.5.2 Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III)

Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) er utviklet for å vurdere kognitiv, språklig og motorisk utvikling, samt sosial og emosjonell tilpasningsadferd hos sped- og småbarn i alderen 1 til 42 måneder som er i fare for å utvikle utviklingsforstyrrelser eller -forsinkelse. Bayley-III består av fem deltester (kognisjon, kommunikasjon, motorikk, sosial-emosjonell og adaptiv adferd) (15;16).

Bayley-III ble kun benyttet i de prospektive studiene (PFAS, n=11), og kun tre av deltestene ble målt (kognisjon, kommunikasjon og motorikk). Deltesten kommunikasjon ble kun benyttet hos engelskspråklige barn. Bayley-III ble ikke målt hos 4 pasienter som deltok i MCD-501 (retrospektiv). Videre ble det ikke utført noen målinger hos én pasient i MCD-202 (prospektiv) som avsluttet behandling før testen ble administrert (ni dager gammel). Dermed er dette utfallet kun tilgjengelig for 10/15 pasienter som ble behandlet med rcPMP/fosdenopterin. I naturlig forløpsstudien ble Bayley-III målt hos 12/14 pasienter som ble fulgt prospektivt.

Resultatene for Bayley-III er presentert som aldersekvivalenter på pasientnivå. Tabell 10 viser resultater for behandlede pasienter og Tabell 11 for ubehandlede pasienter. Selv om alle pasienter uavhengig av gruppe skåret lavere enn forventet ut ifra sin kronologiske alder, var det flere med høyere skår blant de behandlede pasientene sammenlignet med de ubehandlede pasientene. Ifølge leverandøren så man de laveste skårene hos behandlede pasienter blant de som hadde statisk encefalopati allerede ved inklusjon. Pasienter som ikke hadde statisk encefalopati og som hadde høyere funksjonsnivå ved første måling viste forbedring i varierende grad under behandling med rcPMP/fosdenopterin.

Tabell 10. Bayley aldersekvivalenter på pasientnivå hos behandlede pasienter i MCD-501, MCD-201 og MCD-202 (n=10) – kognitive og motoriske deltester. Database lock: september 2022 ikke oppgitt. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Patient number	Age ^a at first visit/age at last visit (months)	Cognitive scale: Age-equivalent		Fine Motor scale: Age-equivalent		Gross Motor scale: Age-equivalent	
		First visit	Last visit	First visit	Last visit	First visit	Last visit
0040201/0106-001A	2,3/101,1	<16d	2m, 10d	<16d	<16d	<16d	<16d
0010101/0107-001A	29,9/153,9	20d	4m	1m	3m	<16d	3m
0030101/0108-001A	22,5/139,1	17m	5y, 3m to > 7y,7m	20m	ND	18m	ND
0030102/0108-002A	46,1/108,7	26m	33m	27m	40-42m	20m	40-42m
0020101/0109-001A	26,7/118,7	20-21mb	46m-70mc	ND	>42m	ND	>42m
0020102/0109-002A	61,2/109,2	<0m,16d	2m,10dd	<0m,16d	2m,20d	20de	ND
0330-001A	7,8/86,2	3m,10d	2m,20d	3m,20d	<0m,16d	4m,20d	3m
0463-001A	29,4/53,1	21m	25m	23m	27m	16m	29m
0454-001A	2,0/72,1f	20d	25m	<16d	25m	1m, 20d	20m
0470-001A	34,3/46,1f	25m	33m	32m	42m	26m	35m

Notes: Abbreviations: d=day; m=month; ND=not done; WPPSI=Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

^aAge reported at the time of the baseline assessment and last assessment of the Bayley or WPPSI, as applicable.

^bDerived using the % rank and composite score information

^cWPPSI subtests reported. For patient 0030101/0108-001A, the Bayley was administered at 22,5 months of age, and WPPSI subtests were reported thereafter.

^dData recording error, corrected values reported based on raw scores

^eDerived from a GM raw score of 5.

^fAge adjusted by the duration of prematurity through Month 24; thereafter chronological age is reported

Tabell 11. Bayley aldersekvivalenter på pasientnivå hos ubehandlede pasienter i MCD-502 (n=12) – kognitive og motoriske deltester. Datakutt: ikke oppgitt. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Patient number	Age ^a at first visit/age at last visit (months)	Cognitive scale: Age-equivalent		Fine motor scale: Age-equivalent		Gross motor scale: Age-equivalent	
		First visit	Last visit	First visit	Last visit	First visit	Last visit
JPN0101	10/114	3m	<16d	1m	<16d	<16d	<16d
JPN0102	66/78	3m	1m, 10d	1m	<16d	<16d	<16d
MYS0103	104,4/109,2	2m, 10d	2m, 10d	<16d	<16d	3m, 10d	3m, 10d
NLD0102	96/109,2	2m, 10d	2m	<16d	<16d	<16d	<16d
TUN0102	39,6/49,2	<16d	16d	16d	<16d	16d	<16d
TUN0103	55,2/61,2	2m, 10d	1m, 10d	3m, 10d	3m, 10d	20d	4m, 20d
USA0201 ^a	525,6/536,4	>42m	>42m	>42m	>42m	7m	6m
GBR0402	154,8 /159,6	>42m/ <48m ^b	52m – 86m ^b	>42m	ND	>42m	ND
ISR0303	87,6	ND	<16d	ND	<16d	ND	<16d
SAU0101	48	ND	<16d	ND	<16d	ND	<16d
SAU0102	48	ND	<16d	ND	<16d	ND	<16d
USA0101	237,6	ND	<16d	ND	<16d	ND	<16d

Abbreviations: d=day; m=month; ND=not done; WPPSI=Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

^aGiven the ceiling effects of the Bayley III, true cognitive and communication ability is not able to be fully characterised for this subject and may have been higher than 42 months.

^bWPPSI subtests reported.

3.4.1.5.3 Evne til å sitte uten støtte

Evne til å sitte uten støtte er oppgitt for 9 av 10 pasienter med typisk MoCD type A som var inkludert i de prospektive studiene (MCD-201 og MCD-202). Utfallet ble ikke målt hos én pasient i MCD-202 som avsluttet behandling ni dager gammel.

Det var en større andel som oppnådde sittefunksjon blant behandlede pasienter. Ved 12 måneders alder kunne 3 av 7 (42,9 %) behandlede pasienter og 3 av 27 (11,1 %) ubehandlede pasienter sitte uten støtte i 30 sekunder. Tilsvarende var det 6 av 9 (66,7 %) behandlede pasienter og 3 av 27 (11,1 %) ubehandlede pasienter som kunne sitte uten støtte i 30 sekunder en eller annen gang i løpet av studien. Ingen av de genotype-matchede pasientene i naturlig forløpsstudien oppnådde sittefunksjon. Det er uklart hvorfor kun 7 og ikke 9 av pasientene i MCD-201/202 hadde måling ved 12 måneders alder.

Pasienten ble atypisk sykdom som ble inkludert i oppdateringsperioden («D90 update period») kunne sitte uten støtte.

3.4.1.6 Anfall og bruk av anfallsmedisin

Anfall er et av de tidligste og vanligste symptomene ved typisk MoCD type A. Ved baseline ble anfall rapportert hos 71,4 % av de som fikk rcPMP/fosdenopterin og hos 91,9 % pasienter i naturlig forløpsstudien. Ifølge EMA er det mulig at tidlig oppstart av behandlingen (dag 1 for en del) kan ha forhindret debut av anfall hos noen pasienter i behandlingsgruppen, men dette er usikkert (2).

Anfallsstatus (ikke spesifisert type) ble evaluert ved siste undersøkelse. Data er presentert for de 14 pasientene med typisk sykdom. Informasjon om anfall ble innhentet ved journalgjennomgang i de retrospektive studiene og fra dagbok utfylt av omsorgspersoner i de prospektive studiene.

De fleste pasientene, uavhengig av gruppe, hadde anfall som enten var til stede (fosdenopterin/rcPMP: 50 %; naturlig historikk: 35,1 %) til tross for anfallsmedisiner (terapieresistente) eller var kontrollert (rcPMP/fosdenopterin: 14,3 %; naturlig historikk: 54,1 %) med anfallsmedisiner (ikke terapieresistente). Det var få pasienter i begge grupper som ikke hadde hatt anfall i det hele tatt, men denne andelen var høyere blant pasienter som fikk rcPMP/fosdenopterin (14,3 vs. 8,1 %). Anfallsproblematikken ble løst i løpet av studieperioden hos flere behandlede (21,4 %) enn ubehandlede (2,7 %) pasienter. EMA oppgir at alle de tre pasientene som startet behandling etter dag 14 hadde anfall som ikke responderte på behandling, som forklares med at irreversibel skade allerede hadde skjedd (2).

Leverandøren har utført en analyse hvor de 14 pasientene med typisk sykdom sammenlignes med pasienter i naturlig forløpsstudien. Denne viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene (odds ratio: 1,2; 95 KI 0,3-4,4), men DMP mener denne må tolkes med varsomhet på grunn av svært bredt konfidensintervall.

Pasienten med atypisk sykdom som ble inkludert i løpet av oppdateringsperioden («D90 update period») hadde ikke anfall ved inklusjon eller underveis i studien.

Basert på data fra alle pasientene (n=15 + 37) var det en høyere andel blant de som fikk rcPMP/fosdenopterin (5/15, 33,3 %) hvor anfallene ikke var til stede eller problematikken var løst sammenlignet med pasienter i naturlig historikkstudien (4/37, 10,8 %).

Det hadde vært ønskelig med informasjon om anfallsfrekvens for å evaluere effekten, men dette er ikke rapportert.

Resultater for GMAS var sammenlignbare med resultater fra FAS.

[illegible]

Parameter result	Treated patients				Untreated controls	
	MCD-501 (n=4)	MCD-201 (n=8)	MCD-202 (n=2)	Total (n=14)	MCD-502 FAS (n=37)	MCD-502 GMAS (n=19)
Normal	2 (50,0)	2 (25,0)	1 (50,0)	5 (35,7)	3 (8,1)	2 (10,5)
Abnormal	2 (50,0)	6 (75,0)	1 (50,0)	9 (64,3)	30 (81,1)	15 (78,9)
Not examined	0	0	0	0	0	0
Primitive reflexes						
Normal	1 (25,0)	0	0	1 (7,1)	0	0
Abnormal	2 (50,0)	0	0	2 (14,3)	0	0
Not examined	0	1 (12,5)	0	2 (14,3)	0	0

Note: The six patients who were treated with rcPMP on study MCD-501 and went on to enrol in study MCD-201 are only presented in the MCD-201 column.

3.4.1.8 Tilleggsanalyser

Leverandøren har utført tilleggsanalyser for å undersøke effekten av cPMP/fosdenopterin i subgrupper, slik tidspunkt for behandlingsstart og kjønn. Siden alle de 14 pasientene med typisk sykdom hadde symptomstart innen 28 dager etter fødsel, ble det ikke gjort analyser basert på denne faktoren. Resultater fra tilleggsanalysene er oppsummert i Appendiks 3.

3.4.1.9 DMPs vurdering

Fosdenopterin er en substraterstatningsterapi som gir en eksogen kilde til cPMP, som pasienter med MoCD type A ikke kan syntetisere selv. Dette er den eneste målrettede behandlingen for sykdommen.

Resultatene viste at pasienter som fikk behandling med rcPMP/fosdenopterin hadde signifikant lengre overlevelse sammenlignet med pasienter kun fikk støtte- og symptomatisk behandling. Ved siste datakutt i 2021, var 2 av 15 (13,3 %) behandlede pasienter og 24 av 37 (64,9 %) ubehandlede pasienter døde. Median overlevelse kunne ikke beregnes hos behandlede pasienter pga. få hendelser og var 50,7 måneder (4,2 år) for ubehandlede pasienter (log rank $p=0,0091$). Det var også flere blant de som fikk rcPMP/fosdenopterin som ved siste undersøkelse kunne innta næring peroralt (57, 1 % vs. 30,3 %), hadde evne til å sitte uten støtte (66,7 % vs. 33,3 %), hadde gangfunksjon (44,4 % vs. 9,1 %) og hadde kognitiv utvikling. Ved siste undersøkelse var det også en høyere andel blant de som fikk rcPMP/fosdenopterin hvor anfall ikke var til stede eller problematikken var løst sammenlignet med ubehandlede pasienter (33,3 % vs. 10,8 %), men også flere med terapieresistente anfall (50,0 % vs. 35,1 %). Det var en numerisk forskjell i vekstparametere i favør av rcPMP/fosdenopterin, men det var stor variasjon i dette utfallet uavhengig av gruppe. DMP mener at fosdenopterin har en klar effekt på overlevelse, men resultatene må på generell basis tolkes med varsomhet på grunn av metodiske svakheter.

Det var stor variasjon i effekt blant de behandlede pasientene med typisk MoCD type A. I EPAR beskrives en todeling når det gjelder klinisk effekt blant pasientene med typisk MoCD type A som ble behandlet med fosdenopterin i de prospektive studiene (dvs. MCD-201 og MCD-202, n=10). Fem av pasientene hadde et klart bedre klinisk bilde enn det som forventes ved naturlig forløp. Disse fem var mellom 3,1 år og 10,9 år ved siste undersøkelse, og var da anfallsfrie uten bruk av anfallsmedisin, fire av fem kunne gå uten restriksjoner, alle kunne innta næring peroralt og viste fremgang i utviklingen. Tre av disse fem pasientene ble diagnostisert prenatalt, og behandling startet mellom dag 1 og dag 9. Alle disse hadde symptomer i løpet av første leveuke, men de fleste hadde ikke anfall og ingen hadde påvist statisk encefalopati. De resterende fem pasientene hadde anfall, statisk encefalopati eller progressiv hjerneskade ved baseline. Fire av fem var kjent i live ved siste datakutt (én med ukjent status), men disse hadde ifølge EMA ingen klar generell klinisk nytte av behandlingen, til tross for tidlig oppstart for tre av fem pasienter (to med senere start, ved alder 37 og 69 dager) (2).

Basert på tilgjengelige data er det tydelig at behandling med rcPMP/fosdenopterin fører til lengre overlevelse på gruppenivå hos pasienter med MoCD type A. Hos noen pasienter har behandlingen også en positiv effekt på et bredt spekter av klinisk relevante utfallsmål. Økt overlevelse er en viktig nyttegevinst sett i lys av svært kort forventet levetid hos disse pasientene uten målrettet behandling, men livskvaliteten pasienten har denne tiden er av stor betydning. Det kan forventes en positiv effekt på spising, anfallsproblematikk, og kognitiv og motorisk utvikling hos enkelte pasienter, som samlet fører til høyere funksjonsnivå og færre sykdomsrelaterte plager og komplikasjoner. Dette har igjen en positiv innvirkning på helse relaterte livskvalitet hos både pasienter og pårørende. Selv om behandlingen ga resultater som tydelig overgår hva som kan forventes uten behandling i denne pasientgruppen, hadde også de med god effekt et lavere funksjonsnivå og til dels svært forsinket utvikling sammenlignet med friske barn. I følge EMA forventes det at kognitiv utvikling hos disse barna etter hvert vil nå et platå som, avhengig utgangspunktet, vil tilsvare et lavere funksjonsnivå enn hos friske (2). Behandlingen med fosdenopterin kan bevare eksisterende funksjoner og bremse sykdomsprogresjon, men allerede oppståtte nevrologiske skader er irreversible, og pasientens tilstand ved oppstart vil derfor avgjøre hvilken nyttegevinst som kan forventes. Pasientene som hadde særlig god effekt i studiene, fikk diagnosen prenatalt eller kort tid etter fødsel og startet raskt på behandling (senest dag 9). For at slike resultater skal være overførbare til norsk klinisk praksis, er det essensielt at pasientene identifiseres raskt og at behandling kan startes ved mistanke, altså allerede i påvente av genetisk bekreftet diagnose.

Det farmakologiske rasjonale for behandling med fosdenopterin ved MoCD type A er sterkt da det er en substraterstatningsterapi. Det var imidlertid flere studiepasienter som fikk en annen dose enn det som er anbefalt i preparatomtalen. Dette medfører en risiko for at effekten vist i studiene er ulik den man kan forvente i norsk klinisk praksis ved dosering iht. preparatomtalen. Samlet sett gjør dette det utfordrende å vurdere hvilken effekt man kan forvente i norsk klinisk praksis

De fleste pasientene som var inkludert i de kliniske studiene hadde typisk MoCD type A, og resultatene er ikke presentert på en slik måte at relativ effekt kan evalueres separat for pasienter med typisk og atypisk sykdom. Pasienter med atypisk sykdom har et heterogent forløp, men vil uansett ha nedsatt funksjon, i varierende grad, sammenlignet med friske. Den eneste studiepasienten med atypisk MoCD type A som mottok fosdenopterin ble inkludert i løpet av oppdateringsperioden («D90 update period»). Pasienten hadde forsinket utvikling ved 12 måneders alder, fikk diagnosen ved 25 måneder og startet behandling ved 33 måneders alder. Pasienten var på dette tidspunktet anfallsfri, og kunne spise, sitte og gå. Effekten

av fosdenopterin hos denne pasienten har tilsynelatende vært i form av opprettholdelse av funksjon og videre motorisk og kognitiv utvikling. Leverandøren oppgir at ytterligere én pasient med atypisk sykdom nå mottar behandling gjennom «Expanded Access Program (EAP)». Resultatene for den sistnevnte pasienten utgjør ikke en del av den innsendte dokumentasjonen, men leverandøren beskriver at pasienten hadde klinisk bedring etter oppstart av behandling med fosdenopterin. Til tross for et svært begrenset dokumentasjonsgrunnlag vurderer EMA at forventningen om en positiv effekt ved behandling er overførbar til pasienter med atypisk sykdom da disse har samme underliggende patofysiologi (2). Det er imidlertid mer usikkerhet knyttet til den relative effektstørrelsen hos disse pasientene, både på grunn av et mindre forutsigbart sykdomsforløp (se kapittel 1.2) og begrenset datagrunnlaget. Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, vil det være et sjansespill om ikke alle med diagnosen får tilbud om behandling ved en eventuell innføring av fosdenopterin ettersom pasientene plutselig kan få en irreversibel forverring som ikke kan forutses.

Det er flere svakheter ved datagrunnlaget. Effekten av rcPMP/fosdenopterin er undersøkt i én retrospektiv og to prospektive intervensjonsstudier. Disse studiene var små, åpne og enarmede, og sammenlignes med en ekstern kontrollarm (basert på en retrospektiv/prospektiv naturlig forløpsstudie). Studienes design er velbegrunnet sett i lys av en svært sjelden sykdom med rask progresjon og mangel på tilgjengelige behandlingsalternativer, men medfører en høy risiko for systematiske skjevheter i resultatene og upresise effektestimater. Det er utfordrende å vurdere om behandlede og ubehandlede pasienter er sammenlignbare da noen ble diagnostisert allerede prenatalt og behandling startet svært tidlig, før enkelte variabler kunne måles. Betydningen av eventuelle forskjeller (f.eks. i anfall og spisevaner) ved baseline er uklar. Ifølge EMA er alder ved symptomstart den viktigste prognostiske faktoren, og denne er sammenlignbar mellom behandlede og ubehandlede pasienter (2). Hovedanalysen (FAS) ble ikke justert for mulige konfunderende faktorer, og verdien av de genotype-matchede analysene (GMAS) er uklar da det er usikkert om det er en klar genotype-fenotype korrelasjon ved MoCD type A, men sammenlignbare funn i FAS og GMAS styrker tiltroen til resultatene. DMP vurderer at høy risiko for systematiske skjevheter hovedsakelig medfører usikkerhet rundt effektstørrelsen, men ikke om fosdenopterin kan ha en klinisk viktig effekt.

Selv om maksimal oppfølgingstid i studiene er forholdsvis lang (13 år), er det fortsatt svært begrensede data på langtidseffekt og effekt hos eldre barn i lys av at fosdenopterin er en livslang behandling. Det er for eksempel usikkert hvor høyt funksjonsnivå og hvilken levealder man kan forvente at pasienter med MoCD type A kan oppnå ved behandling med fosdenopterin.

3.4.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonen består 15 pasienter med MoCD type A som ble behandlet med rcPMP/fosdenopterin i studiene MCD-501, MCD-201 og MCD-202. Datakutt og oppfølgingstid er beskrevet i kapittel 3.4.

En oversikt over uønskede hendelser er presentert i Tabell 13. I MCD-501 studien ble alvorlighetsgrad og kausalitet kun vurdert for alvorlige uønskede hendelser (SAE). De hyppigst rapporterte alvorlige uønskede hendelsene var kateterrelaterte og infeksjoner. Et tilfelle av nekrotiserende kolitt som førte dødsfall i MCD-501 ble vurdert av utprøver som muligens relatert til behandlingen, utover dette ble alle alvorlige

uønskede hendelser i de kliniske studiene vurdert som ikke relatert til behandlingen. Ingen pasienter avsluttet behandlingen på grunn av uønskede hendelser.

Tabell 13. Oversikt over uønskede hendelser i MCD-501, MCD-201 og MCD-202 (sikkerhetspopulasjon – pasienter med MoCD type A, datakutt 31.10.2021). Kilde: innsendt dokumentasjon.

	MCD-501 (N=10)	MCD-201 (N=8)	MCD-202 (N=3)
Any TEAE, n (%)	9 (90,0)	8 (100,0)	3 (100,0)
Any treatment-related TEAE, n (%)	NA	3 (37,5)	0
Any severe TEAE ^a , n (%)	NA	5 (62,5)	2 (66,7)
Any SAE, n (%)	8 (80,0)	7 (87,5)	2 (66,7)
Any treatment-related SAE, n (%)	1 (10,0)	0	0
Any TEAE leading to death, n (%)	2 (20,0)	0	0
Any TEAE leading to dose modification, n (%)	0	0	0
Any TEAE leading to treatment discontinuation, n (%)	0	0	0

Abbreviations: MoCD=molybdenum cofactor deficiency; NA=not available; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event. ^ain study MCD-501, severity and causality were collected only for SAEs. Note: Six of the ten patients in study MCD- 501 were also treated with fosdenopterin in study MCD-201

Kateterrelaterte komplikasjoner

Av de 11 pasientene som fikk fosdenopterin i MCD-201 og MCD-202, fikk 10 minst én kateterrelatert uønsket hendelse. Hendelser som ble rapportert hos mer enn én pasient totalt var komplikasjoner assosiert med kateteret, dislokasjon av kateteret og infeksjon på kateterstedet, ekstravasasjon (lekkasje) på kateterstedet, smerte på kateterstedet, kateterisering av sentralvenen, eksudat (utskillelse av betennelsesvæske) på kateterstedet, lekkasje på kateteret, okklusjon av kateteret, bakteriemi, sepsis og infeksjon på kateteret. Alle disse ble vurdert av utprøver som alvorlige, men ikke relatert til studiebehandling. Disse bivirkningene kan altså knyttes til katetret til å administrere legemidlet, og ikke selve legemiddelet.

Hudlidelser

Hud- eller subkutane lidelser ble rapportert hos 5 av 10 (50 %) i MCD-501, 7 av 8 (87,5 %) i MCD-201 og 2 av 3 (66,7 %) i MCD-202. Hendelser som ble rapportert hos mer enn én pasient totalt var utslett og dermatitt, eksem, makulopapuølst utslett, og huddefekt i nærheten av sentral venelinje med fare for dislokasjon). Av disse ble én hendelse vurdert av utprøver som alvorlig, dette var et tilfelle av huddefekt i nærheten av sentral venelinje.

Behandlingsrelaterte uønskede hendelser

I MCD-501 ble et SAE-tilfelle vurdert av utprøver som muligens relatert til studiebehandlingen, dette var et tilfelle av nekrotiserende kolitt som førte til dødsfall. I MCD-201, fikk én pasient inflammasjon på kateterstedet («moderate TEAE») og dislokasjon av enheten («severe TEAE»), begge hendelsene ble vurdert av utprøver som trolig relatert til studiebehandlingen.

Fotosensitivitet

Fotosensitivitet vurderes som en potensiell risiko basert på *in vitro*- og *in vivo*-dyrestudier. Da denne risikoen ble identifisert sent i utviklingsprogrammet, har ikke dette vært monitorert systematisk i de kliniske studiene. Opptil datakuttet 31.10.2021 har det vært rapportert to tilfeller av rødhet ved solesponering, som ble vurdert som milde. Kausalitet i forhold til studiebehandlingen er usikker.

DMP har også mottatt den siste årlige oppdateringen til EMA om all ny informasjon angående sikkerhet og effekt (datert oktober 2023), hvor det ble konkludert at det ikke hadde fremkommet nye nytte-risiko data og at det ikke var signifikante endringer i risikoprofilen.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til fosdenopterin er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. Overordnet sett vurderer EMA at fosdenopterin virker å være en relativt trygg behandling med håndterbar sikkerhetsprofil, noe som er forventet da fosdenopterin er identisk med endogent cPMP (2).

Det er rapportert minst én uønsket hendelse for tilnærmet alle pasientene i studiene. Siden studiene er enarmede, er det utfordrende å vurdere om en hendelse er relatert til studiebehandlingen, sykdommen, komplikasjoner av sykdommen, eller naturlig forekommende barnesykdommer. De fleste uønskede hendelsene (både TEAEs og SAEs) var imidlertid i organklasser systemene «infeksjoner og infestasjoner» og «generelle lidelser og forhold ved administrasjonsstedet», og kan ifølge EMA trolig tilskrives den sentrale venelinjen som brukes til å administrere legemiddelet og naturlig forekommende barnesykdommer. Selv om mange av de uønskede hendelsene i studiene var kateterrelaterte, var det få hendelser som utprøver vurderte som relatert til studiebehandlingen. Dette kan forklares med hvordan utprøver definerte disse kategoriene.

DMP legger til grunn at samtlige omsorgspersoner som skal administrere fosdenopterin hjemme får nødvendig og god opplæring i dette. Adekvat opplæring kan forebygge kateterrelaterte bivirkninger, men ved livslang behandling må man kunne forvente at pasientene av og til opplever slike hendelser.

Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert er erfaringen at behandling med fosdenopterin tolereres godt og man har ikke sett andre bivirkninger enn det som er knyttet til administrasjon.

I EPAR trekker EMA frem at det er utfordrende å konkludere angående sikkerhetsprofilen for fosdenopterin på grunn av svært lite pasientgrunnlag og svakheter ved datagrunnlaget. I tillegg er tilgjengelige data i stor grad basert på pasienter med typisk sykdom, men EMA vurderer det som rimelig å ekstrapolere sikkerhetsdataene til pasienter med atypisk sykdom. Videre er fosdenopterin ment å være livslang behandling, men det foreligger ingen sikkerhetsdata på eldre barn.

4 Ressursbruk

4.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Nulibry ved MoCD type A i Norge

Ifølge leverandøren var det per 2022 [redacted] med diagnosen i Norge. De medisinske fagekspertene som DMP har konsultert, [redacted] i Norge per 2024.

De seneste estimatene for insidens av MoCD type A var mellom 1:342 000 og 1:411 000 fødsler på verdensbasis (2). Basert på fødselsrate på 51 980 (2023) (17) vil dette si at det fødes én pasient i Norge ca. hver 7-8. år. Dette estimatet er usikkert da insidensen av MoCD type A varierer på verdensbasis og er høyere i områder med høyt slektskap, samt at sykdommen trolig er noe underdiagnostisert (2). Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert vil man i Norge trolig ikke identifisere flere pasienter dersom MoCD type A innføres i screeningprogrammet for nyfødte da man allerede har metabolsk screening i utredningen av forsinket utvikling og/eller tidlig encefalopati. Pasienter som har MoCD og symptomer vil dermed bli fanget opp i Norge i dag, men nyfødtscreening ville kunne gi tidligere diagnose.

DMP har ikke beregnet hvor mange pasienter med MoCD type B/C eller sykdommer med lignende symptombilde som kan komme til å få empirisk behandling med Nulibry i påvente av genetisk bekreftet diagnose.

4.2 Estimat av kostnad per pasient

Ifølge preparatomtalen skal Nulibry administreres intravenøst én gang daglig (1). DMP antar at Nulibry som hovedregel vil administreres hjemme av omsorgspersoner.

Rekonstituert Nulibry kan oppbevares ved romtemperatur (15 °C til 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C til 8 °C) i opptil 4 timer inkludert infusjonstid. Det vil si at et hetteglass med rekonstituert Nulibry ikke kan benyttes ved en senere dosering (f.eks. neste dag).

Et hetteglass (9,5 mg fosdenopterin) koster NOK 21 489,5 (maks. AUP inkl. mva). Legemiddelkostnader øker med økende alder og kroppsvekt. Behandling med Nulibry antas å være livslang. Legemiddelkostnader (maks AUP inkl. mva.) for et års behandling er for pasienter (basert på måldose 0,90 mg/kg/dag):

- inntil 10,5 kg (1 hetteglass/dose) om lag 7,9 millioner NOK per år
- inntil 21 kg (2 hetteglass/dose) om lag 15,7 millioner NOK per år
- Inntil 31,5 kg (3 hetteglass/dose) om lag 23,6 millioner NOK per år
- Inntil 42 kg (4 hetteglass/dose) om lag 31,4 millioner NOK per år

Dersom en pasient fortsetter å motta livslang behandling som voksen og har en vekt som er nærmere normalbefolkningen (rundt 79 kg), vil det tilsi 8 hetteglass per dag med en daglig kostnad på 171 916 NOK (18). Den årlige kostnaden for én voksen person vil da komme på i underkant av 63 millioner NOK (maks AUP inkl. mva).

Pleie- og omsorgskostnader i behandling av pasienter med MoCD er vanligvis betydelige og inkluderer også innsats fra pårørende. Det er usikkert hvordan behandling med Nulibry vil påvirke pleie- og omsorgskostnader på lang sikt da det mangler data. Om pleie- og omsorgsbehovet blir redusert som følge av bedret funksjonsnivå, kan det være besparelser ved en innføring av behandlingen, men det er usikkert hvordan behandlingen vil påvirke dette akkumulert over hele pasientens livsløp.

DMPs vurdering

Det er usikkert hvordan behandling med Nulibry påvirker ressursbruken til pleie og omsorg.

DMP har ikke beregnet budsjettkonsekvenser nærmere i denne saken, men vurderer disse til å være betydelige basert på foreliggende maks AUP priser.

Legemiddelkostnaden for Nulibry er ekstremt høy og vil resultere i en betydelig ressursbruk ved en eventuell innføring av legemiddelet. Med mindre leverandøren velger å redusere prisen vesentlig, er denne ressursbruken langt høyere enn det som vanligvis aksepteres for tilsvarende sjeldne og alvorlige tilstander.

5 Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at det for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand kan aksepteres følgende:

- et lavere krav til dokumentasjon
- en høyere ressursbruk for enkelte tiltak sammenliknet med andre tiltak

Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av slike grupper. Disse er som følger:

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

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt for at et legemiddel skal kunne vurderes iht. legemiddelforskriften § 14-5 tredje ledd.

DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt, se kapittel 4.1.

De fleste tilfellene av MoCD type A man kjenner til i dag, har typisk sykdom. Pasienter med typisk MoCD type A har en svært alvorlig tilstand, med en signifikant symptombyrde, redusert livskvalitet og tidlig død, se kapittel 1.2. DMP vurderer at prognosetapet ved atypisk MoCD type A trolig også kan være i denne størrelsesordenen for noen av pasientene, mens det kan være lavere for andre pasienter med atypisk sykdom. Det er ikke mulig å forutsi forløpet og alvorlighetsgraden hos den enkelte pasient med atypisk sykdom. DMP vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis er oppfylt på gruppenivå.

Hvor mange gode leveår pasientene kan vinne ved behandling med rcPMP/fosdenopterin er i denne saken er ikke kvantifiserbart og blir derfor en skjønnsmessig vurdering. DMP mener at det tydelig at behandling med rcPMP/fosdenopterin fører til lengre overlevelse på gruppenivå hos pasienter med MoCD type A. Hos en del pasienter kan det forventes en positiv effekt av fosdenopterin på spising, anfallsproblematikk, og kognitiv og motorisk utvikling, som samlet fører til høyere funksjonsnivå og færre sykdomsrelaterte plager og komplikasjoner. Dette har igjen en positiv innvirkning på helse relaterte livskvalitet hos både pasienter og pårørende. Behandlingen med fosdenopterin bevarer eksisterende funksjoner og bremser sykdomsprogresjon, men de nevrologiske skadene som ved MoCD type A er irreversible, og pasientens tilstand ved oppstart dikterer derfor hvilken nyttegevinst som kan forventes. Det var kun én pasient med atypisk MoCD type A inkludert i studiene. Den kliniske effekten av fosdenopterin hos denne pasienten har tilsynelatende vært i form av opprettholdelse av funksjon og fortsatt motorisk og kognitiv utvikling. Det er teoretisk mulig at behandlingen kan ha forhindret en irreversibel nevrologisk forverring, men dette kan ikke bekreftes. DMP vurderer at på gruppenivå er kriterium 3 om stor forventet nytte av legemidlet sannsynligvis oppfylt på gruppenivå.

Referanser

1. European Medicines A. Nulibry Summary of Product Characteristics. 2022.
2. European Medicines Agency. Nulibry : EPAR - Public Assessment Report, EMA 677145/2022. 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nulibry-epar-public-assessment-report_en.pdf
3. Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2015;17(12):965-70. DOI: 10.1038/gim.2015.12
4. Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. J Inherit Metab Dis 2022;45(3):456-69. DOI: 10.1002/jimd.12488
5. Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. Hum Mutat 2011;32(1):10-8. DOI: 10.1002/humu.21390
6. Schwahn BC, van Spronsen F, Misko A, Pavaine J, Holmes V, Spiegel R, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. J Inherit Metab Dis 2024;47(4):598-623. DOI: 10.1002/jimd.12730
7. Scelsa B, Gasperini S, Righini A, Iacone M, Brazzoduro VG, Veggiotti P. Mild phenotype in Molybdenum cofactor deficiency: A new patient and review of the literature. Mol Genet Genomic Med 2019;7(6):e657. DOI: 10.1002/mgg3.657
8. Bestillerforum for Nye metoder. Innkalling til møte i Bestillerforum for Nye metoder (sakspapirer 058-22.)[lest]. Tilgjengelig fra: <https://www.nyemetoder.no/495854/siteassets/documents/bestillerforum-rhf---innkallinger-og-referater/sakspapirer-offentlige-bestillerforum-for-nye-metoder-21.03.2022.pdf>
9. Misko AL, Liang Y, Kohl JB, Eichler F. Delineating the phenotypic spectrum of sulfite oxidase and molybdenum cofactor deficiency. Neurol Genet 2020;6(4):e486. DOI: 10.1212/nxg.0000000000000486
10. Misko A, Mahtani K, Abbott J, et al. Molybdenum Cofactor Deficiency. GeneReviews® 2021.
11. Helsedirektoratet. Nyfødtscreening og undersøkelser av nyfødte. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 18.05.2022; lest 31.07.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/etter-fodsel/helseundersokelser-av-nyfodte/#barnelegeundersokelse>
12. European Medicines A. Nulibry European Public Assessment Report. 2022.
13. Helse- og omsorgsdepartementet. Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering. 2016.
14. Vestre Viken HF. Oppfølging av CP[oppdatert 22.03.2024; lest]. Tilgjengelig fra: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=idaWjyFc>
15. Physiopedia contributors. Bayley Scales of Infant and Toddler Development: Physiopedia [oppdatert 26 February 2024 09:28 UTC; lest 07.06.2024]. Tilgjengelig fra: https://www.physio-pedia.com/index.php?title=Bayley_Scales_of_Infant_and_Toddler_Development&oldid=350608
16. Richter J, Valla L. Måleegenskaper ved den norske versjonen av Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID, BSID-II, BSID-III). PsykTestBarn 2013;2(3). DOI: 10.21337/0026
17. Statistisk sentralbyrå. Fødte[oppdatert 13.03.2024; lest 29.07.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/fodte-og-dode/statistikk/fodte>
18. Abel M, Totland T. RESULTATER FRA DEN NASJONALE FOLKEHELSEUNDERSØKELSEN 2020: Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering: Folkehelseinstituttet [lest 29.07.2024].

Appendiks 1: Oversikt over utfallsmål i innsendte studier>

Study:	MCD-502 ^a Natural History		MCD-501 ^a	MCD-201	MCD-202
Treatment:	None		rcPMP	Fosdenopterin	Fosdenopterin
Data Collection:	Retrospective	Prospective	Retrospective	Prospective	Prospective
Biomarkers					
Urine Biomarkers:	SSC, UA, Xanthine, Creatinine	SSC, UA, Xanthine, Creatinine	SSC, UA, Xanthine, Creatinine	SSC, UA, Xanthine, Creatinine, Urothione	SSC, UA, Xanthine, Creatinine, Urothione
Blood Biomarkers:	SSC, UA, Xanthine	SSC, UA, Xanthine	None	SSC, UA, Xanthine	SSC, UA, Xanthine
Laboratory type:	Local	Central	Local	Central	Central
Assessments conducted:	Records collected as available	At enrolment, weekly from birth to 1 month of age, monthly until 3 months of age, and then every 3 months	Records collected as available	Screen/BL, Days: 1, 4b, 7, 142, 28, 57, 67, 87, 97, 117, 127, 147, 157, 180. Months: 9, 12, 18, 24, 30, 36, 48, 60, 78, every 12 months thereafter, and Safety FUP 1st day of dose adjustment and 7-day	Screen/BL, Days: 1, 2 ^b , 3 ^b , 4, 5 ^b , 6 ^b , 7, 14, 28, 56. Months: 3, 4b, 5 ^b , 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, and Safety FUP/ETc 1st day of dose adjustment and 7-day FUP following dose adjustment

				FUP following dose adjustment	
Growth:	Weight, length/ height, head circumference	Weight, length/height, head circumference	Weight, length/height, head circumference	Weight, length/height, head circumference	Weight, length/height, head circumference
Assessments conducted:	All data from birth to 1 month of age, then at intervals not shorter than 1 month through enrolment	At enrolment and then weekly from birth to 1 month of age, monthly until 3 months of age, and then every 3 months	All available data with suggested time points of BL, Days: 7, 8-14, Months: 1, 3, and then every 3 months	Screen/BL, Days: 7, 14, 28, 60, 90, 120, 150, 180 Months: 9, 12, 24, 36, 48, 60, 66, 78, and every 12 months thereafter	Screen/BL, D1, daily through D14. Days: 21, 28, 56. Months: 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, and Safety FUP/ETc
Feeding status:					
Patterns captured:	Predominant and All	Predominant and All	Predominant and All	Current	Current
Type captured:	Oral, nasogastric, gastronomy tube, other	Oral, nasogastric, gastronomy tube, other	Nasogastric, percutaneous endoscopic, oral suck, oral feeding, other	Oral, nasogastric, gastronomy tube, other	Oral, nasogastric, gastronomy tube, other

Assessments conducted:	All data from birth to 1 month of age, then at intervals not shorter than 3 months through enrolment	Weekly from birth to 1 month of age, monthly until 3 months of age, and then every 3 months	All available data with suggested time points of BL, D7, M3; and then every 3 months	Screen/BL, Months: 6, 12, 24, 36, 48, 60, 66, 78, and every 12 months thereafter; and Safety FUP	Screen/BL, Days: 1, 5, 7, 14, 28, 56. Months: 3, 4, 5, 6, 12, 18, 24, 30, 36; and Safety FUP/ETc
Developmental assessments					
GMFCS-ER	Records collected as available	Baseline and at Months 6 and 12 as available	Records collected as available	Screen, Days: 28, 90, 180, Months: 12, 24, 36, 48, 60, 66, 78, and every 12 months thereafter; and Safety FUP	Months: 12, 24, 36; and Safety FUP/ETc
Bayley-III	Records collected as available	At 3 months of age, and every 6 months as available	Records collected as available	BL, Days: 28, Months: 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 66, 78, and every 12 months thereafter	Days: 28. Months: 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, and Safety FUP/ETc
WPPSI	Records collected as available	At 3 years of age and at the end of the 1-year prospective evaluation as available	Records collected as available	Screen, Months: 6, 12, 24, 36, 48, 60, 66, 78, every 12 months thereafter; and when appropriate	Days: 28. Months: 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36; and Safety FUP/ETc if applicable

Denver	Records collected as available	Baseline and every 3 months thereafter as available	Records collected as available	Not assessed	Not assessed
GMFM-88	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Day: 28. Months: 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, and Safety FUP/ETc
Ability to sit unassisted	As measured by The Denver Developmental Screening Test: Sit - No Support The Denver does not specify for 30 seconds as measured by Bayley Item #26: Sits without support for 30 seconds Neurologic exam includes the following question: Is the patient able to sit without support for 30 seconds or longer and at what age did the patient achieve this milestone?	As measured by Bayley Item #26: Sits without support for 30 seconds As Measured by The Denver Developmental Screening Test: Sit- No Support The Denver does not specify for 30 seconds	As measured by The Denver Developmental Screening Test: Sit - No Support The Denver does not specify for 30 seconds As Measured by Bayley: item #26: Sits without support for 30 seconds	As measured by Bayley Item #26: Sits without support for 30 seconds	As measured by Bayley Item #26: Sits without support for 30 seconds As measured by the Gross Motor Function Measure-88: Item 24: Sitting on Mat: Maintains, arms free, 3 seconds
PEDI	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Not assessed	Months: 6, 12, 24, 36; and Safety FUP/ETc

Neuroimaging					
Types of neuroimaging:	MRI, CT scan ultrasound	MRI, CT scan ultrasound	MRI, CT scan, ultrasound	MRI, CT scan	MRI, ultrasound
Results collected:	Normal, abnormal	Normal, abnormal	Normal, abnormal, indeterminate	Normal, abnormal, not clinically significant abnormal, clinically significant	Normal, abnormal, not clinically significant abnormal, clinically significant
Assessments conducted:	Records collected as available.	BL, Months 6 and 12 (if clinical condition allowed).	Records collected as available.	Screen/BL; Months 6, 12, 24, 36, 60, 66, 78; and every 12 months thereafter. Neuroimaging is optional if the patient's clinical status has not changed since the month six assessment.	MRI; Screen/BL; Months 24, 36. Additional scans may be requested if clinically indicated and clinical conditions allow.
Seizure activity					
Seizure type captured?	Yes	Yes	Yes	No	No
Seizure counts	No	Yes	Yes	Yes	Yes

collected?					
Collection method:	Chart review	Daily diary	Chart review	Daily diary	Daily diary
AEDs?	General question on seizure CRF plus Con med page	General question on seizure CRF plus Con med page	Captured on specific CRF	General question on seizure CRF plus Con med page	General question on seizure CRF plus Con med page
Assessments conducted:	Retrospective collection from birth to time of enrolment	Assessed continuously during 12-month observation period	Retrospective data collection included all available data with suggested time points as follows: BL; Days 1-14; Months 1, 2, 3; and every 3 months	During screening period, daily through Days 7, 14, 28, then monthly	During screening period, daily through Days 7, 14, 21, 28, then monthly and the 1st day of dose adjustment and 7-day FUP following dose adjustment
Neurological examinations:					
Parameters examined:	Spontaneous movement, truncal tone, appendicular tone, deep tendon reflexes, primitive reflexes, dystonic, opisthotonic, clonus,	Spontaneous movement, truncal tone, appendicular tone, deep tendon reflexes, primitive reflexes, dystonic, opisthotonic, clonus, ambulation, communication	Spontaneous movement, truncal tone, appendicular tone, deep tendon reflexes, primitive reflexes	Spontaneous movement, truncal tone, appendicular tone, deep tendon reflexes, primitive reflexes, dystonic, opisthotonic, clonus,	Spontaneous movement, truncal tone, appendicular tone, deep tendon reflexes, primitive reflexes, dystonic, opisthotonic, clonus

	ambulation, communication			ambulation, communication	
Assessments conducted:	Retrospective data collection included all data from birth to 1 month of age. Data from 1 month to time of enrolment collected at intervals not shorter than 1 month	At enrolment and then weekly from birth to 1 month of age, monthly until 3 months of age, and then every 3 months	Retrospective data collection included all available data with suggested time points as follows: BL; Days 7, 14; Months 1, 2, 3; and then every 3 months	Screen/BL; Days 1, 4, 7, 14, 28, 60, 90, 120, 150, 180; Months 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 48, 54, 60, 66, 72, 78 and every 12 months thereafter; the first day of any dose adjustment; the 7-day FUP following any unscheduled dose adjustment; any Safety FUP	Screen/BL; Days 1, 4, 7, 14, 28; Months 3, 4, 5, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36; Safety FUP/ETc; the 1st day of any dose adjustment; 7-day FUP following dose adjustment

Abbreviations: AEDs = antiepileptic drugs; BL=baseline; Bayley=The Bayley Scales of Infant Development, Third Edition; CRF=case report form; CT=computerised tomography; ET=end of treatment; FUP=follow-up; GMFCS-ER=Gross Motor Function Classification System, Expanded and Revised; Months=month; MRI=magnetic resonance imaging; PEDI=Paediatric Evaluation of Disability Inventory; rcPMP=recombinant sourced cyclic pyranopterin monophosphate; Screen=screening; SSC=S-sulphocysteine; UA=uric acid. MCD-502 also collected available data on homocysteine, methionine, taurine, hypoxanthine, sulphite, and thiosulfate in urine, and homocysteine, methionine, taurine, and hypoxanthine in plasma. MCD-501 also collected available data on sulphite and thiosulfate in urine. ^b Assessments on these days were conducted in urine only.

Appendiks 2: Supplerende resultater

Biomarkører

Ved siste måling var gjennomsnittlig (SD) verdi av normalisert SSC/kreatinin 8,6 (5,8) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ hos behandlede og 156,6 (100,7) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ hos ubehandlede pasienter. Verdier av xantin/kreatinin hhv. 17,9 (23,3) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ og 338,2 (233,2) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$, og urat/kreatinin hhv. 506,4 (205,7) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ og 45,0 (39,3) $\mu\text{mol}/\text{mmol}$. Høye verdier av urat/kreatinin blant behandlede pasienter ved baseline kan ifølge leverandøren tilskrives mors nivåer, da de fleste av disse pasientene hadde første måling tidlig i nyfødtperioden.

*Første og siste måling, samt endring for biomarkører i urin (Fullt analysesett, FAS og genotype-matchet analysesett, GMAS).
Datakutt: 31.10.2021. Kilde: EPAR (1)*

Parameter ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$) Visit Statistic	Treated Patients (FAS and GMAS)		Untreated controls	
	Total (N=15)	MCD-502 FAS (N=37)	MCD-502 GMAS (N=19)	
S-Sulfocysteine/Creatinine^a				
<i>Baseline, First Value, n</i>	15	22	10	
Mean (SD)	166,3 (254,22)	136,3 (87,21)	167,9 (90,45)	
Median	89,8	114,3	156,5	
Min, Max	12, 1031	2, 345	62, 345	
<i>Last Visit, n</i>	15	22	10	
Mean (SD)	8,6 (5,8)	156,6 (100,70)	175,0 (102,35)	
Median	7,0	156,5	169,2	
Min, Max	3, 21	11, 345	11, 345	
<i>Change to Last Visit, n</i>	15	18	9	
Mean (SD)	-157,7 (253,06)	24,8 (104,61)	7,9 (102,90)	
Median	-82,5	2,7	-10,4	
Min, Max	-1017, -8	-175, 317	-175, 153	
Xanthine /Creatinine^a				
<i>Baseline, First Value, n</i>	15	23	13	
Mean (SD)	241,8 (155,96)	315,8 (205,83)	327,3 (194,44)	
Median	205,4	308,0	277,0	

Parameter (μmol/mmol) Visit Statistic	Treated Patients (FAS and GMAS)	Untreated controls	
	Total (N=15)	MCD-502 FAS (N=37)	MCD-502 GMAS (N=19)
Min, Max	26, 577	0, 764	0, 678
<i>Last Visit, n</i>	15	23	13
Mean (SD)	17,9 (23,33)	338,2 (233,17)	364,5 (201,64)
Median	11,4	277,0	338,8
Min, Max	4, 100	6, 937	6, 678
<i>Change to Last Visit, n</i>	15	18	10
Mean (SD)	-223,9 (161,43)	28,6 (150,65)	48,4 (171,77)
Median	-189,2	6,2	9,6
Min, Max	-570, -16	-242, 409	-242, 409
Uric Acid/Creatinine^a			
<i>Baseline, First Value, n</i>	15	20	12
Mean (SD)	428,8 (342,83)	99,1 (165,11)	53,0 (60,00)
Median	537,4	56,7	16,0
Min, Max	11, 975	7, 750	7, 168
<i>Last Visit, n</i>	15	20	12
Mean (SD)	506,4 (205,69)	45,0 (39,28)	37,7 (43,03)
Median	528,6	33,6	15,0
Min, Max	224, 911	4, 115	4, 115
<i>Change to Last Visit, n</i>	15	16	8
Mean (SD)	77,6 (439,81)	-67,7 (188,42)	-22,9 (67,57)
Median	-23,2	-8,5	-4,7
Min, Max	-517, 900	-735, 67	-165, 67

Abbreviations: cPMP=cyclic pyranopterin monophosphate; FAS=Full Analysis Set; GMAS=Genotype-Matched Analysis Set; Max= maximum; Min=minimum; NA = not applicable; SD=standard deviation. ^a Pathological values of biomarkers: S-sulfocysteine (> 50 μmol/mmol creatinine), xanthine (> 70 μmol/mmol creatinine), uric acid (< 100 μmol/mmol creatinine) (1).

1. European Medicines Agency. Nulibry : EPAR - Public Assessment Report, EMA 677145/2022. 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nulibry-epar-public-assessment-report_en.pdf

Appendiks 3: Tilleggsanalyser

Oppstart av behandling

Tidlig oppstart ble definert som innen 14 dager etter fødsel, og sen oppstart som > 14 dager etter fødsel. De fleste pasientene (11 av 14, 78,6 %) startet behandling innen 14 dager etter fødsel.

Overlevelse

Ifølge leverandøren var det tilsynelatende ingen forskjell i overlevelse mellom pasienter som startet behandling tidlig og de som startet behandling sent. Ved datakutt 31.10.2020, var én pasient som startete tidlig og én pasient som startet sent, døde. Median overlevelse ble ikke nådd i noen av gruppene.

Spising, vekst og mobilitet

Det var flere som kunne innta næring oralt blant pasienter som startet behandling tidlig (7 av 11, 63,6 %) sammenlignet med de som startet sent (0 av 3, 0 %). Pasienter som startet behandling tidlig, hadde høyere z-skår for hodeomkrets sammenlignet med pasienter som startet behandling sent (median: 0,19 vs. -5,52), men det var mindre forskjeller når det gjaldt z-skår for høyde (median: -0,84 vs. -1,40) og vekt (median: -0,26 vs. -0,54) ved siste måling.

Pasienter som startet behandling tidlig hadde større sannsynlighet for å være ambulerende (4 av 7, 63,7 %) sammenlignet med pasienter som startet behandling sent (0 av 2, 0 %).

Anfall og nevrologisk undersøkelse

Anfall ble rapportert å være 'til stede', 'løst' eller 'kontrollert' hos en større andel pasienter som startet behandling tidlig (7 av 11, 63,7 %) sammenlignet med pasienter som startet behandling sent (0 av 3, 0 %).

Pasienter som startet tidlig hadde større sannsynlighet for å ha normale funn ved nevrologisk undersøkelse sammenlignet med pasienter som startet behandling senere, når det gjaldt spontane bevegelser (45,5 % vs. 0 %), trunkal tonus (27,3 % vs. 0 %) og dype senereflekser (45,5 vs. 0 %).