

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021_076 Velmanase alfa
(Lamzede) – revurdering

Behandling av ikke-nevrologiske
manifestasjoner hos pasienter med
mild til moderat alfa-mannosidose

Vurdering av innsendt dokumentasjon

06-01-2022

Statens legemiddelverk

FORORD

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

LOGG

Bestilling:	<i>ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) – revurdering Behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose</i>	
Bestillingsordlyd:	Bestillerforum for nye metoder ber om at leverandøren oversender den nye helseøkonomisk modellen de har utviklet til Statens legemiddelverk for velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfamannosidose. Statens legemiddelverk gjennomfører en metodevurdering på hensiktsmessig nivå basert på innsendt dokumentasjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.	
Forslagstiller:	Chiesi Farmaceutici	
Legemiddelfirma:	Chiesi Farmaceutici	
Preparat:	Lamzede	
Virkestoff:	Velmanase alfa	
Indikasjon:	Enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.	
ATC-nr:	A16AB15	
Prosess		
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonsutvidelsen	23-03-2018	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-08-2021	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09-09-2021	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	16-09-2021	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		
Rapport ferdigstilt:	06-01-2022	
Saksbehandlingstid:	120 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 120 dager.	
Saksutredere:	Leung Ming Yu Ida Kommandantvold	

1 INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
LOGG	3
2 PROBLEMSTILLING	5
3 ALFA-MANNOSIDOSE	5
4 BEHANDLING AV ALFA-MANNOSIDOSE	6
4.1 VELMANASE ALFA (VA)	6
4.2 BEHANDLINGSRETNINGSLINJER/ANBEFALINGER/NORSK KLINISK PRAKSIS	6
5 INNSENDT DOKUMENTASJON OG HELSEØKONOMISK ANALYSE	7
6 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING	9
7 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	11
8 ORDNING FOR SÆRSKILT SMÅ PASIENTGRUPPER MED SVÆRT ALVORLIG TILSTAND.....	11
9 OPPSUMMERING	12
10 REFERANSER.....	13
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	14

2 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av velmanase alfa (VA, handelsnavn Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. Denne metodevurderingen er en revurdering av ID2017_119 (1), som ble besluttet ikke innført i 2018. Chiesi har levert en ny kostnad per QALY-analyse som sammenligner effekt og kostnader av VA mot standard støttebehandling (BSC). Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det ikke er mulig å gjennomføre en kostnad per QALY-analyse på grunn av mangler i foreliggende effektdokumentasjon og helseøkonomisk modell. I tillegg viser en gjennomgang av saken at prioriteringskriteriene sannsynligvis ikke er oppfylt med dagens prisnivå (maksimal AUP) for VA.

I metodevurderingen av VA i 2018 vurderte Legemiddelverket at dokumentasjonsgrunnlaget var av for dårlig kvalitet til å belyse kostnadseffektiviteten til VA på en troverdig måte. Det ble gjort en eksplorativ analyse som viste en merkostnad for VA, sammenlignet med BSC, på om lag 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY). Det vises til metodevurderingen av ID2017_119 for mer utfyllende informasjon.

På bakgrunn av innspill fra klinikere om kostnadsnivå for BSC og innspill fra Chiesi om ny helseøkonomisk modell og ny prismodell for VA, ble det i Bestillerforum for nye metoder den 30-08-2021 bestilt en revurdering av metoden. Modellstrukturen er vesentlig forenklet fra forrige metodevurdering og kostnadene for BSC i analysen er økt i tråd med innspill fra klinikere. I tillegg er resultater fra de kliniske studiene på pasientenes livskvalitet tatt inn i modellen. Øvrige effektparametere i analysen er, som i forrige metodevurdering, ikke fra de kliniske studiene, men basert på verdier estimert av kliniske eksperter eller hentet fra litteraturen.

Legemiddelverket har ikke vurdert de helseøkonomiske analysene hvor ulike prismodeller for VA er lagt til grunn. Resultater fra slike analyser vil eventuelt fremkomme i et separat prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon Legemidler (LIS).

3 ALFA-MANNOSIDOSE

Alfa-mannosidose er en autosomal recessiv lysosomal avleirings sykdom forårsaket av mutasjoner i genet MAN2B1. Dette vil si at begge kromosomkopiene må bære mutasjoner i genet MAN2B1, mens begge foreldrene kan være upåvirkede bærere. Genet koder for enzymet alfa-mannosidase. Alfa-mannosidase bryter normalt ned oligosakkarider, og mutasjonen forårsaker manglende enzymaktivitet og en opphopning av oligosakkarider i cellene. Opphopningen av oligosakkarider er toksisk og fører til celledød og skade på vev og organer. Sykdommen har tidligere vært klassifisert i tre undergrupper: mild, moderat og alvorlig. I senere tid har noen kliniske eksperter valgt å gå bort fra denne klassifiseringen og heller se på sykdommen som et spektrum av kliniske funn som spenner fra milde former som ikke diagnostiseres før i voksen alder, til svært alvorlig/dødelig form hos nyfødte (i løpet av første leveår) (2). Sykdommen preges av tilbakevendende infeksjoner på grunn av immunsvikt, forandringer i ansikt og skjelett, hørselstap, muskelsvakhet, kognitiv dysfunksjon og tap av mobilitet. Flere pasienter opplever også psykiske plager (3).

Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Den nøyaktige forekomsten i Norge er ikke kjent, men prevalenstill fra litteraturen angir ca. 1-2 per 1 000 000 (3, 4). Norske klinikere har tidligere anslått ca. 6 – 12 pasienter i Norge. Fra HUE-MAN patient registry on alpha mannosidosis som administreres av Universitetssykehuset Nord-Norge (5) er det per 08-10-2021 oppført 7 norske pasienter. I følge Chiesi er det fire pasienter som er aktuelle for behandling med VA i Norge.

4 BEHANDLING AV ALFA-MANNOSIDOSE

4.1 VELMANASE ALFA (VA)

Under gjengis et kort utdrag fra preparatomtalen for VA. For en mer detaljert omtale av VA, henvises det til preparatomtalen til Lamzede¹.

- **Indikasjon**
Enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.
- **Virkningsmekanisme**
VA er en rekombinert form av human alfa-mannosidase tiltenkt for å supplere eller erstatte naturlig alfa-mannosidase. Dette enzymet katalyserer den sekvensielle degraderingen av hybride og komplekse oligosakkarider med høyt innhold av mannose i lysosomet. Dette reduserer mengden av akkumulerte mannoserike oligosakkarider. Akkumuleringen av oligosakkarider er toksisk og fører til celledød og skade på vev og organer.
- **Dosering**
Anbefalt doseregime er 1 mg/kg kroppsvekt administrert én gang i uken via intravenøs infusjon. Det totale infusjonsvolumet skal administreres over minst 50 minutter. Pasienten skal observeres for infusjonsrelaterte reaksjoner i minst én time etter infusjonen.
- **Bivirkninger**
Totalt er det blitt observert to alvorlige bivirkninger; tap av bevissthet hos en pasient og akutt nyresvikt hos en annen. Foruten dette var de vanligste bivirkningene vektøkning (18 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9 %), diaré (12 %), hodepine (9 %), artralgi (9 %), økt appetitt (6 %) og smerter i ekstremitetene (6 %).

4.2 BEHANDLINGSRETNINGSLINJER/ANBEFALINGER/NORSK KLINISK PRAKSIS

Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling mot alfa-mannosidose. Dagens behandling består av individuelt tilpassede symptomlindrende og komplikasjonsforebyggende tiltak. Formålet med den behandlingen som gis er å forhindre komplikasjoner og optimalisere livskvaliteten til pasientene. Det er vanlig å bruke antibiotika for bakterielle infeksjoner, høreapparater for hørselstap,

¹ [Lamzede, INN-velmanase alfa \(europa.eu\)](http://europa.eu)

Parameter	Pasienter n=33	Baseline reell verdi, gjennomsnitt (SD)	Siste observasjon % endring fra baseline (SD)	p-verdi [95 % KI]
Serum-oligosakkarid- konsentrasjon ($\mu\text{mol/l}$)	Totalt	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (trinn/min)	Totalt	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (meter)	Totalt	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% av forventet)	Totalt	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Legemiddelverket vurderte i forrige metodevurdering av VA at flere av effektmålene som ble brukt i rhLAMAN-studiene var uegnet for å kvantifisere den relative kliniske effekten av VA sammenlignet med BSC.

Som nevnt foreligger det ingen nye publiserte studier i denne metodevurderingen, men det finnes noe data fra lengre oppfølgingstid for utvalgte pasienter. For disse pasientene viser dataene etter gjennomsnittlig █ måneder █ som etter gjennomsnittlig 30 måneder.

Helseøkonomisk analyse

Chiesi har levert en ny helseøkonomisk analyse. Det er levert en kostnad per QALY-analyse som bruker EQ-5D-5L data, et forhåndsdefinert sekundært utfallsmål fra rhLAMAN-05 og rhLAMAN-10. rhLAMAN-05 var en randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert fase 3-studie (n = 25), mens rhLAMAN-10 var en åpen oppfølgingsstudie som inkluderte pasienter som tidligere hadde deltatt i andre deler av rhLAMAN-programmet (n = 33). rhLAMAN-05 hadde en varighet på 52 uker. Pasientene kunne fortsette behandlingen i rhLAMAN-10 (24 av 25 pasienter gjorde dette). Observasjonstiden i rhLAMAN-10 varierte fra 12 måneder (n = 33) til 48 måneder (n = 9). EQ-5D-5L-data ble kun samlet inn fra de 24 pasientene som kom fra rhLAMAN-05. For en mer detaljert beskrivelse, vises det til forrige metodevurderingsrapport (1).

Hovedforskjellene mellom den helseøkonomiske modellen som forelå ved metodevurdering fra 2018, og den som nå er levert av Chiesi i forbindelse med revurderingen er:

1. Ny, forenklet modell bestående av tre helsetilstander:
 - a. Behandling med VA
 - b. Behandling med BSC
 - c. Død
2. Nye kostnadsdata for BSC-armen basert på innspill fra klinikere.
3. Rabattstruktur for VA inkorporert i modellen.

Modellen benytter seg av følgende parametere og verdier:

Tabell 1 Modellparametere

Modellparameter	Antakelse
Baseline alder	11,6 år (barn); 24,6 år (voksne); 17,1 år (alle).
Baseline nyttevekter	0,697 QALY (barn); 0,568 QALY (voksne); 0,622 QALY (alle).
Effekt av velmanase alfa	██████████ QALY i nytte første to årene, deretter holdes nyttevekten konstant resten av tidshorisonen.
Effekt av BSC	Årlig nyttetap på 0,01 QALY.
Mortalitet	Antar en standardisert mortalitetsratio (SMR) på 18,4 (basert på at alfa mannosidose-pasienter har en gjennomsnittlig overlevelse på 50 år). Antar videre at behandling med velmanase alfa er assosiert med bedre overlevelse, så intervensjonsarmen har en 10 % reduksjon i SMR.
Pårørendes nyttetap	Målt nyttetap for pårørende til pasienter med Duchenne muskeldystrofi brukt som proxy for barnepopulasjonen. Målt nyttetap for pårørende til pasienter med multippel sklerose brukt som proxy for voksenpopulasjonen.
Kostnader bostøtte/hjelpemidler	Kostnad for velmanase alfa og administrasjonskostnader. Årlig kostnad på NOK 2 542 456 tilskrevet BSC-armen (pasienter som ikke mottar VA), basert på data for én norsk pasient som mottar støttebehandling/hjelpemidler. For pasienter som mottar VA antar Chiesi en reduksjon på omtrent 70-80% i behov for støttebehandling/hjelpemidler.

6 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING

Klinisk effekt

Som nevnt foreligger det ingen nye publiserte studier i denne metodevurderingen, men det finnes noe data fra lengre oppfølgingstid for utvalgte pasienter som inngikk i rhLAMAN-programmet. For disse pasientene viser dataene etter gjennomsnittlig ██████ måneder ██████ som etter gjennomsnittlig 30 måneder. Følgelig er Legemiddelverkets vurdering av effekt, samt relativ effekt, tilsvarende som i metodevurderingen fra 2018. Det er kun EQ-5D-5L data og alder fra rhLAMAN-05 som benyttes i modellen, se Tabell 1. Effekten av VA på livskvalitet er basert på siste observasjon fra rhLAMAN-10 (24-måneders data fra inklusjon i rhLAMAN-05) som viste en ██████ i nytte for totalpopulasjonen (n = 24). De resterende parameterne og hvordan de benyttes i den helseøkonomiske modellen er antakelser gjort av Chiesi og er ikke validert av Legemiddelverket.

Helseøkonomisk analyse

Legemiddelverket har gjort en innledende vurdering av innsendt modell, og avdekket en rekke feil og mangler. Det er blant annet avdekket flere feil knyttet til diskontering og aldersjustering av nyttevekter. Det er inkonsistens mellom flere modellantakelser og sykdomsforløp, og modellstrukturen reflekterer ikke det naturlige sykdomsforløpet. Det er i likhet med forrige metodevurdering stor usikkerhet knyttet til alle

effektparameterne som benyttes i modellen. Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er fremdeles av lav kvalitet til å kunne belyse kostnadseffektiviteten til VA på en troverdig måte. Dette skyldes flere faktorer, også belyst i den tidligere metodevurderingen av VA, som innebærer uegnede effektmål for kvantifisering av relativ effekt, kort oppfølgingstid i hovedstudiene med en forlengelsesstudie som er åpen og uten kontrollarm, og mangel på data for parametere som ansees å være av særlig klinisk relevans (spesielt eventuell reduksjon i behov for omfattende kirurgi).

Legemiddelverket har, etter en helhetsvurdering, konkludert med at det heller ikke med den oppdaterte modellen innsendt til revurdering, er mulig å gjennomføre en troverdig kostnad per QALY-analyse på grunn av mangler i foreliggende effektdokumentasjon og helseøkonomisk modell.

Til tross for dette har Legemiddelverket gjennomført utforskende beregninger ved å benytte innsendt modell og Chiesi sine antakelser om effekt, men der vi har:

- Rettet opp feil i formler med hensyn til diskontering og aldersjustering av nyttevekter.
- Endret forventet overlevelse fra ■■■ til 83 år for intervensjonsarmen slik at denne antagelsen er konsistent med Chiesi sin antakelse om vedvarende effekt av VA gjennom hele modellens tidshorisont, og dermed at pasienter behandlet med VA ikke opplever komplikasjoner eller har behov for bostøtte/hjelpemidler. Endring av denne forutsetningen må sees i sammenheng med forutsetningen under.
- Fjernet behandlingsstopp etter fylte ■■■ år. Chiesi antar i modellen at VA gir vedvarende effekt, men at alle pasientene likevel stopper behandlingen ved alder ■■■ år. Dette synes ikke å være rimelig. VA er en enzymerstatningsterapi som administreres ukentlig. Regelmessig dosering er nødvendig for å kunne opprettholde en eventuell effekt. Ved behandlingsstopp må det forventes at effekten raskt vil avta og sykdommen forverre seg. Det er derfor ikke noe klinisk rasjonale for å avslutte behandlingen ved en gitt alder, dersom pasienten har effekt av legemiddelet, tvert imot. Et slikt stoppkriterium knyttet til alder vil heller ikke være i tråd med føringer i Prioriteringsmeldingen. I Prioriteringsmeldingen står: «Verken i beslutningssituasjoner på klinisk nivå eller i beslutningssituasjoner på gruppenivå skal alder, i tråd med dagens praksis i helsetjenesten, være et selvstendig prioriteringskriterium», og videre: «når en beslutning om å etablere et tilbud er fattet for en pasientgruppe, vil normalt alle pasienter som oppfyller medisinske kriterier og vilkår, tilbys denne behandlingen».
- Slått på aldersjustering av nyttevekter iht. Legemiddelverkets retningslinjer.
- Anvendt maksimal AUP uten mva. for VA i analysen. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal legemiddelfirmaer levere analyse basert på maksimal AUP uten mva. for det aktuelle legemiddelet (listepri). Legemiddelverket har følgelig fjernet rabattstruktur og prismodellen som er foreslått av Chiesi for VA.

Norske klinikere ga innspill til Bestillerforum i forbindelse med forslaget om revurderingen av VA (ID2021_076). Innspillet inneholdt et estimat på årlige kostnader for ubehandlede norske alfa-mannosidose-pasienter. Estimater tok utgangspunkt i lovpålagte kommunale tjenester og kostnader til en personlig assistent for en voksen alfa-mannosidose-pasient, som tilsvarer en årlig kostnad på NOK 2 422 456 (2020). Videre viste klinikerne til øvrige sosiale kostnader for blant annet bosted, trygd, samt hjelpeutstyr som rullestol, spesialseng, trappeheis og spesialbil. Totalt ble utgiftene estimert i størrelsesorden NOK 3,5 mill/år. Chiesi har inkludert en årlig kostnad på NOK 2 542 456 i BSC-armen i den

nye modellen, i tråd med kostnadsestimatet fra de norske klinikerne. Legemiddelverket har ikke validert disse estimatene, men har likevel beholdt disse kostnadsestimatene for ubehandlede alfa-mannosidose-pasienter i de forenklete beregningene. For pasienter som mottar VA antar Chiesi en reduksjon på omtrent 70-80% i behov for støttebehandling/hjelpemidler. Igjen, Legemiddelverket har ikke validert den antatte reduksjon i behov for støttebehandling, men har holdt dette uendret for VA-behandlede pasienter i de forenklete beregningene. Legemiddelverket vil derimot påpeke at dette trolig er en urealistisk antagelse.

Legemiddelverket understreker at de forenklete beregningene av kostnadseffektivitet til VA kun er av utforskende natur. Dette reflekterer derfor ikke et endelig resultat for kostnadseffektivitet av behandlingen. Det presiseres at forventet overlevelse i modellen, og følgelig QALY-gevinsten, ikke er et troverdig estimat.

Legemiddelverkets utforskende beregninger av inkrementell kostnadseffektivitet til VA, gitt forutsetningene beskrevet over, resulterer i en IKER på omtrent 8,2 millioner NOK per QALY (maks. AUP ekskl. mva.) for barn og 7,3 millioner NOK per QALY (maks. AUP ekskl. mva.) for voksne med alfa-mannosidose. De diskonterte legemiddelutgiftene for VA utgjør omtrent NOK 75-80 millioner per pasient i et livstidsperspektiv (NOK 200-230 millioner udiskontert). Til sammenligning er den diskonterte kostnaden for dagens standard støttebehandling omtrent NOK 22-30 millioner per pasient i et livstidsperspektiv (NOK 67-73 millioner udiskontert).

Legemiddelverket har ikke vurdert resultatene hvor ulike prismodeller er lagt til grunn, da dette eventuelt vil fremkomme i et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon Legemidler (LIS).

7 BUDSJETTKONSEKVENSER

En pakning Lamzede koster NOK 55 847,50 inkludert mva. og inneholder 5 hetteglass à 10 mg. Doseringen er 1 mg per kg kroppsvekt én gang ukentlig. Gitt at pasienten ikke veier over 70 kg (antakelse i modellen), vil det påløpe en årlig legemiddelkostnad på snaut NOK 4,1 millioner per pasient (maks. AUP ekskl. mva.). Kostnaden vil være høyere enn dette for pasienter over 70 kg. Administrasjonskostnader og reise- og tidskostnader er ikke inkludert. Chiesi har identifisert 4 pasienter som er aktuelle for behandling (samme som forrige metodevurdering i 2018). Dette tilsvarer en årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på snaut NOK 16 mill. i året.

8 ORDNING FOR 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. Disse er som følger:

1) Særskilt liten pasientgruppe:

a) Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel

b) Mindre enn cirka 50 pasienter i Norge per legemiddel

2) Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.

3) Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

Legemiddelverket vurderer at kriterium 1 er oppfylt. Pasientantallet med alfa mannosidose er ifølge norske klinikere estimert til å være omtrent 6-12 i Norge, og prevalenstall fra litteraturen angir 1-2 pasienter pr. million innbyggere.

Legemiddelverket vurderer at datagrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er av for lav kvalitet til å kunne belyse naturlig sykdomsforløp, samt QALY-gevinsten og kostnadseffektiviteten til VA på en troverdig måte. Følgelig er det ikke mulig å beregne om kriterium 2 og 3 er oppfylt. I den forrige metodevurderingen av VA ble absolutt prognosetap beregnet til 49 QALYs. I denne revurderingen har Chiesi beregnet at forventet nytte av VA er over 2 vunnet QALYs. Legemiddelverket vurderer imidlertid at forventet overlevelse i modellen, og følgelig QALY-gevinsten, ikke er et troverdig estimat.

9 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har gjort en pragmatisk tilnærming ved å benytte innsendt modell og Chiesi sine antakelser om effekt av VA, men har endret noen feil og inkonsekvenser i modellen. Modellen inneholder nye kostnadsdata for BSC-armen basert på innspill fra klinikere (omtrent 2,5 mill NOK/år). Beregningene i denne metodevurderingen reflekterer ikke et endelig resultat for kostnadseffektivitet av behandlingen.

Legemiddelverket mener samlet sett at konklusjonen fra forrige metodevurdering fremdeles består:

«... Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen var av for dårlig kvalitet til å kunne belyse kostnadseffektiviteten til velmanase alfa på en troverdig måte. Imidlertid er alfa mannosidose en sykdom som rammer svært sjelden, og det kan ikke forventes at det fremkommer nye kliniske studiedata som er egnet som grunnlag for å lage en robust helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket utelukker ikke at enkelte pasienter kan ha god respons av velmanase alfa...»

Statens legemiddelverk, 06-01-2022

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Leung Ming Yu
Ida Kommandantvold
Saksutredere

10 REFERANSER

1. Sl. Velmanase alfa (Lamzede) - til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. 2018.
2. EMA. Lamzede - Assessment report. 2018 25 January.
3. Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. Orphanet journal of rare diseases. 2008;3:21.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. Jama. 1999;281(3):249-54.
5. Database A-MM. A database on mutations, genotypes and the clinical and molecular aspects of alpha-Mannosidosis [Available from:

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

1. Bakgrund och rational till varför behandling med Velmanase alfa är viktig att introducera i Norge

Alfa mannosidos är en mycket ovanlig allvarlig medfödd lysosomal sjukdom. Det finns idag ingen behandling för alfa mannosidos tillgänglig i Norge. Patientantalet är mycket litet och det finns möjligen 4 patienter som kan vara aktuella för behandling med enzymsättning (Velmanase alfa). Två av dessa 4 patienter har fått behandling med Velmanase alfa i klinisk studie under drygt 8 år och har rest från Norge till Köpenhamn 1 gång i veckan för att få behandling. Detta är sedan snart två år tillbaka inte längre möjligt annat än sporadiskt pga COVID-19 pandemin och restriktioner. Chiesi anser att det är viktigt att behandlingen blir tillgänglig i Norge så att patienter med Alfa mannosidos kan få tillgång till adekvat behandling på plats.

2. Kostnadseffektivitet av Velmanase alfa

Velmanase alfa har tidigare utvärderats av SLV och Beslutningsforum har ifrågasatt kostnadseffektiviteten utifrån den tidigare vurderingen (ID2017_119). Chiesi har därför under våren 2021 presenterat en prismodell som inkluderar bland annat en rabattstruktur och "stopping rule" för Sykehusinnkjop. I samband med det redovisade Chiesi även en nyutvecklad kostnads-effektmodell för att uppskatta hur prismodellen påverkar kostnadseffektiviteten av behandling med Velmanase alfa i Norge. Den nya kostnads-effektmodellen jämte prismodellen föranledde en revurdering av SLV (ID2021_076).

Vi förstår att SLV skall genomföra sin vurdering utifrån AUP. SLV har i sin vurdering och rapport inte redovisat resultaten av analysen utifrån den föreslagna prismodellen. SLV har också i rapporten hänvisat till osäkerheter i dataunderlaget, mycket på grund av att alfa-mannosidos är en mycket ovanlig sjukdom. Detta till trots anser Chiesi att det kliniska underlaget samt uppskattad livskvalitet baseras på kliniska studier med hög kvalitet (f.ex. studiedesign, uppföljningstid, effektmått), samt för Norge relevanta kostnadsdata framtagna av norska kliniker. De IKER och budsjettkonsekvenser som redovisas i revurdering är av begränsad relevans eftersom dessa estimat inte inkluderar föreslagen prismodell och nettopriser utan räknar på livslång behandling till AUP.

Chiesi vill därför försöka delge Beslutningsforum kostnadseffektiviteten med den föreslagna prismodellen. I sin vurdering har SLV gjort ett antal förändringar utifrån påstådda fel i modellen. Chiesi har inte till fullo kunnat replikera ändringarna. Utifrån SLVs beräkningar som redovisas i revurderingsrapporten kan vi åtminstone approximera kostnadseffektiviteten med hänsyn tagen till föreslagen prismodell. [REDACTED]

Med en rabattstruktur med progressiv rabatt och introduktion av stopping-rule anser Chiesi att Vemanase alfa är ett kostnadseffektivt alternativ till att inte behandla alls, vilket är alternativet i Norge idag. Chiesi anser att det det finns rasjonale (klinisk och patientvärde) att behandla medfödda metabola sjukdomar med ensymersättningsterapi under en lång men begränsad tid, jämfört med att inte behandla alls.

3. Kommentarer till SLVs metodevurdering

a. Sida 4/13 *"stor usikkerhet knyttet til den reelle effektstørrelsen for norsk klinisk praksis."*

Chiesi håller med och det beror på att evidensen per definition i behandlingar inom ultra rare sjukdomar kommer att baseras på ett fåtal patienter och patientobservationer. Emellertid anser vi att eventuell kvarstående usikkerhet bör hanteras på ett annat sätt än att besluta att inte införa en behandling (risk för typ-1-fejl). Exempelvis vore det fullt möjligt att göra uppföljningar en gång per år eller annan periodicitet där man utvärderar på individnivå om patienten förefaller ha fortsatt värde av behandlingen och då besluta om fortsättning av behandling/refusjon alternativt att avsluta behandlingen.

b. Sida 6/13 *"Det foreligger ingen nye studier i denne metodevurderingen"*

Chiesi anser att SLV borde ha inkluderat en helt ny fransk studie som SLV fick tillgång till. Studien är en retrospektiv observationell studie som utvärderade effekt och säkerhet över lång tid. Den franska observationstudien inkluderar dels patienter

[REDACTED]

Med detta anser vi också att trots att patientunderlaget naturligt är lågt pga att alfa-mannosidos är en mycket ovanlig sjukdom, så är det kliniska underlaget ovanligt gott för att kunna uttala sig med trygghet om effekterna av behandling med Velmanase alfa.

c. Sida 4/13 *" Som i tidligere vurdering er majoriteten av resultatene fra de kliniske studiene ikke benyttet i den økonomiske analysen"*

Chiesi vill förtydliga att det inte är samma effektdata som användes i den tidigare vurderingen. Mer precist är effekt på utility nu baserat på EQ5D data från rhLAMAN-10-studien liksom baseline alder och utility nivå. Även den årliga nedgången av livskvalitet som antas för BSC armen i analysen baseras på rhLAMAN-10 (skillnaden mellan barn och vuxna), vilket återspeglar den progression och försämring över tid som är förknippat med alfa-mannosidos. Övriga parametrar i analysen utgörs av antaganden som baseras på litteratur och innspel från klinikere.

d. Sida 8/13 *"Det er ikke klinisk rasjonale for å avslutte behandlingen ved en gitt alder, dersom pasienten har effekt av legemiddelet."*

Vi vill betona att "stopping rule" är en väsentlig komponent av den föreslagna prismodellen. Vi menar att den relevanta frågeställningen som relaterar till rasjonale snarare är: Finns det rasjonale (klinisk och patientvärde) att behandla medfödda metabola sjukdomar med ensymersättningsterapi under en lång men begränsad tid, jämfört med att inte behandla alls (vilket ju är det faktiska alternativet om kostnadseffektiviteten vid livslång behandling medför att teknologin inte införs)? Det

är utifrån denna frågeställning som Chiesi har utvecklat prismodellen för att säkerställa ett kostnadseffektivt alternativ för patienter med alfa mannosidos i Norge.