

## Vedlegg: Chiesi's kommentarer

### Klinisk effekt og alvorlighet

Chiesi er enig med Statens legemiddelverk (SLV) i at det er vanskelig å fult ut fastsette størrelsen på langtidseffekten av Lamzede. Dette mener vi er en naturlig konsekvens av at sykdommen er meget sjelden og at den kliniske utprøvingen er basert på svært få pasienter. Når det er sagt må vi understreke at vi har opptil fire års oppfølging av 33 pasienter i rhLAMAN 10-studien. Resultatene fra rhLAMAN-05 og rhLAMAN 10 samt analysen av respondere i rhLAMAN 10 viser at Lamzede har dokumentert klinisk effekt av betydning for pasientene. Dette bekreftes også av EMAs vurdering av nytte/risiko.

Chiesi er derimot ikke enige med SLV i vurderingen av at usikkerhet i effektstørrelse skyldes valg av kliniske effektparameter i vårt utviklingsprogram (oligosakkarider, 3MSCT, 6MWT og FVC). Disse effektmålene er standard for registerstudier av denne typen sykdommer. I rhLAMAN 10 finner vi også statistisk signifikante sammenhenger for nesten alle de målte endepunktene: oligosakkarider, 3MSCT, 6MWT, FVC, Serum IgG, BOT2 og EQ-5D Index (score). Basert på resultatene av studiene mener vi derfor at det er gode grunner til å anta at Lamzede gir en helsegevinst på >2 QALYs.

Chiesi er også enige med SLV i at det absolutte QALY-tapet for pasienter med alfa-mannosidose er mer enn 40.

### Vurderinger av kostnadseffektivitet

Chiesi er av den oppfatning at SLV i sin rapport legger for stor vekt på kostnadseffektivitet. Det er meget vanskelig, for ikke å si umulig, «å regne hjem» legemidler for behandling av svært sjeldne genetiske sykdommer ved hjelp av tradisjonelle helseøkonomiske metoder (ICER). Når prisen på et legemiddel som her fastsettes på pakningsnivå innebærer dette at et meget lite antall pasienter må bære den totale kostanden for legemiddelet. Resultatet er en høy pris per pakke og en høy kostnad per pasient.

Chiesi vil derfor oppfordre SLV til å framover å utvikle andre og mer egnede måter for å vurdere den kliniske nytten opp mot helsetjenestens kostnader. En mulighet vil være å ikke gjøre vurderingene ut fra et system med faste budsjettammer, noe som er et viktig premiss i dagens analyser av kostnadseffektivitet. I formøtet med SLV i februar 2018 understreket Chiesi nettopp den usikkerheten som relaterer seg til å gjøre en kostnadseffektivitetsanalyse på en meget liten pasientgruppe. Videre pekte vi den usikkerheten som oppstår når man baserer analysene på et sett med antagelser. SLV anbefalte, til tross for de påpekte svakhetene, likevel Chiesi å gjøre et forsøk.

### Kommentarer til modellen og SLVs anvendelse av denne

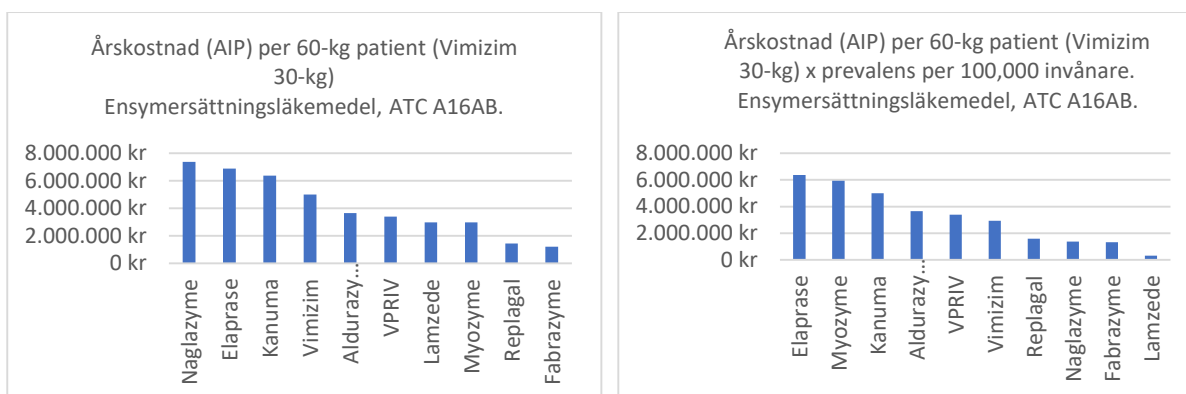
Chiesi er derfor helt enig med SLV i at den innsendte modellen ikke bør ligge til grunn for beslutningen om å ta Lamzede i bruk. En slik forståelse er helt i tråd med våre reservasjoner i februarmøtet. Chiesi har merket seg at SLV forkaster den innsendte modellen, men deretter benytter den samme modellen for «eksplorerende beregninger». Vi er av den oppfatning at det ikke er rimelig at SLV først forkaster modellen for deretter å benytte den samme modellen med noen få alternative antagelser om de verdiene som inngår.

Chiesi er også av den oppfatning at noen av de endringene som SLV gjør i antagelsen ikke er korrekte. For eksempel dobbeltelles ikke opphør av behandlingen (13.3% første år er relatert til manglende respons, i tillegg kommer 10% per år på grunn av ulike årsaker som bivirkninger). I tillegg er det uklart hvorfor SLV ikke anser det modellerte antall hetteglass som korrekt. Videre mener vi at «utilities from health states» fra MPS-studien er relevant for et større pasientgrunnlag.

### Sammenligning av priser og budsjettimplikasjoner

I grafene nedenfor har Chiesi sammenlignet den årlige kostnad per pasient for alle de enzymerstatningsterapiene som per i dag er tilgjengelige i Norge. Ut fra disse sammenligningen mener vi at den norske prisen på Lamzede er satt til et rimelig nivå. Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom, og tar man hensyn til prevalensen (nederste grafen) i sammenligningen av kostnaden blir prisen på Lamzede den laveste blant enzymerstatningsterapiene.

## Årlige kostnader for tilgjengelige enzymerstatningsterapier i Norge



Kilde: AIP hentet fra [www.lemiddelsok.no](http://www.lemiddelsok.no) (2018-10-04). Dosering i følge produsentenes preparatomtale. Prevalenstill er hentet fra [www.orpha.net](http://www.orpha.net). Informasjonen om Lamzede er basert på et anslag om 6 norske pasienter. For Replagal og Fabrazyme er prevalens beregnet ut fra antall pasienter som har blitt behandlet med legemiddelet ifølge [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no).

Budsjettkonsekvensen av å innføre Lamzede gjenspeiler også den meget lave prevalensen. Chiesi er av den oppfatning at 4 norske pasienter per i dag er aktuelle for å få behandlingen. Det er mulig at det kan finnes ytterligere noen pasienter som ikke enda er identifiserte. Chiesi har i grafen ovenfor lagt til grunn at det kan være snakk om totalt 6 pasienter i Norge. Det vil ikke etter vår mening, og slik SLV legger til grunn for sine vurderinger av budsjettkonsekvenser, være rimelig å anta at det finnes 12 pasienter i Norge.

### Norske pasienter har deltatt i utprøvingen av Lamzede og får fortsatt behandling

Chiesi ønsker også å gjøre Bestillerforum og Beslutningsforum oppmerksomme på at 2 av de 4 norske pasientene fortsatt er under behandling med Lamzede. Behandlingen, som foregår i København, har til nå pågått i drøyt 6 år. Pasienten begynte sin behandling da de var henholdsvis 8 og 14 år gamle og begge deltok i den kliniske studien rhLAMANO9 (ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT01908725).

For tiden behandles de to pasientene i et eget «after care» program. Basert på grundige etiske overveielser har behandlingen fortsatt i København til tross for at Lamzede siden juli 2018 har vært tilgjengelig for ordinær forskrivning i Danmark.

### Oppsummering

Chiesi er av den oppfatning av at både Bestillerforum og Beslutningsforum i den kommende behandlingen av Lamzede bør se bort fra SLVs eksplorerende beregninger av kostnadseffektivitet. Ut fra usikkerhetene ved modellen kan den virkelige kostnadseffektiviteten like gjerne være betydelig lavere enn det som SLV kommer fram til. Særlig vil dette gjelde de som responderer på behandlingen. Om SLVs beregninger legges til grunn mener vi at risikoen er stor for at man kan komme fram til en «falsk negativ» beslutning.

Chiesi ber videre Bestiller og Beslutningsforum om å se bort fra det oppgitte intervallet for antall pasienter. Man bør heller legge det lavere anslaget på 4 til 6 pasienter til grunn. Dette er en langt mer rimelig vurdering av antall pasienter og etter vår mening også et mer korrekt og presist grunnlag for å beregne budsjettkonsekvensene ved innføringen av Lamzede i Norge.

Chiesi mener at en beslutning om innføringen av Lamzede i Norge ikke bør baseres på en eksplorerende a priori kostnadseffektivitetsmodell som i bunn og grunn er bygget på antagelser beheftet med stor grad av usikkerhet. Etter vår mening er det bedre å basere beslutningen på innføringen på de fakta som foreligger. For det første finnes det pasienter i Norge med alfa-mannosidose. For det andre at det per i dag ikke finnes noen annen effektiv behandling av sykdommen. For det tredje at Lamzede av EMA har blitt vurdert til å ha en positiv nytte/risikoprofil for pasienten. For det fjerde at prisen for Lamzede er rimelig i forhold til lignende legemidler som allerede tilbys små og svært små pasientgrupper i Norge. Vurderingen av kostnadseffektivitet vil dessuten være enklere å vurdere ved hjelp av «real world data» etter noen år på markedet.