

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Velmanase alfa (Lamzede) - til
behandling av ikke-nevrologiske
manifestasjoner hos pasienter
med mild til moderat alfa-
mannosidose

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

12-11-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer alvorlighet, relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lamzede (velmanase alfa). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av Lamzede i henhold til bestilling (ID2017_119 Legemiddel (til infusjon) som kan erstatte et enzym (en type protein) ved alfa-mannosidose som er en ekstremt sjelden arvelig sykdom), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Chiesi.

Bakgrunn

Lamzede er et legemiddel til behandling av alfa-mannosidose. Alfa-mannosidose er en avleirings sykdom som fører til opphopning av oligosakkarider i cellene, som igjen fører til celledød og skade på vev og organer. Fra før er eneste behandlingstilbud for denne pasientgruppen symptomlindrende støttebehandling (BSC). Den generelle kliniske effekten av Lamzede ved behandling av alfa-mannosidose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 4-12 pasienter er aktuelle for behandling med Lamzede hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Totalt 34 pasienter har fått Lamzede i kliniske studier, og resultatene tyder på at Lamzede kan forsinke sykdomsprogresjonen. Effektstørrelsen – på kort og lang sikt – er imidlertid ikke kjent. Resultatene fra de kliniske studiene brukes ikke i den økonomiske analysen. Alle effektparametere i analysen er basert på verdier estimert av kliniske eksperter. Det er derfor stor usikkerhet knyttet til den reelle effektstørrelsen for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket mener at klinisk effekt er dokumentert. Imidlertid har Chiesi ikke dokumentert effektstørrelsen av velmanase alfa.

Alvorlighet og helsetap

Alfa-mannosidose er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at alfa-mannosidose for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap på ca. 49 QALYs.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Lamzede står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har ikke godkjent effektdataene som brukes i den økonomiske analysen. For å belyse kostnadseffektiviteten for Lamzede har Legemiddelverket likevel gjort en eksplorativ analyse. Legemiddelverkets scenario med dagens legemiddelpriser (maks AUP u/mva.) viser en merkostnad for Lamzede, sammenlignet med BSC på om lag 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 12 millioner NOK per vunnet leveår.

Legemiddelverkets vurdering

Det er stor usikkerhet knyttet til alle effektparameterne som benyttes i modellen, da ingen av parameterne kommer fra de kliniske studiene, men er utledet fra intervjuer med et fåtalls klinikere hovedsakelig fra UK. Legemiddelverket har prøvd å bekrefte enkelte parametere i modellen med norske kliniske eksperter. Svar og anslag fra norske klinikere er ikke entydige og dette forsterker usikkerheten i modellen.

Legemiddelverket vurderer at merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår, både i analysen til Chiesi og i analysen til Legemiddelverket, ligger langt høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Lamzede ved behandling av alfa-mannosidose vil være om lag 18 – 54 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Lamzede (velmanase alfa). Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av velmanase alfa i henhold til bestilling (ID2017_119 Legemiddel (til infusjon) som kan erstatte et enzym (en type protein) ved alfa-mannosidose som er en ekstremt sjelden arvelig sykdom), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Den nøyaktige forekomsten i Norge er ikke kjent, men prevalenstall fra litteraturen angir ca. 1-2 per 1 000 000. Norske klinikere har anslått ca. 6 – 12 pasienter i Norge. Firmaet mener 4 norske pasienter kan få Lamzede i tråd med indikasjon. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med velmanase alfa i norsk klinisk praksis.

Alvorlighet og prognosetap

Alfa-mannosidose er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at alfa-mannosidose for denne populasjonen (ikke-nevrologiske manifestasjoner og mild til moderat alfa-mannosidose) behandlet med støttende, symptomlindrende behandling (BSC) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 49 QALYs.

Behandling i 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, BSC.

Sikkerhet- og effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Totalt 34 pasienter har fått Lamzede i kliniske studier, og resultatene tyder på at Lamzede kan forsinke sykdomsprogresjonen. Effektstørrelsen – på kort og lang sikt – er imidlertid ikke kjent. Resultatene fra de kliniske studiene brukes ikke i den økonomiske analysen. Alle effektparametere i analysen er basert på verdier estimert av kliniske eksperter. Det er derfor stor usikkerhet knyttet til den reelle effektstørrelsen og ekstrapoleringen av denne i modellen og i norsk klinisk praksis. Små endringer i effektestimater kan gi store utslag i modellen, se kapittel 4.2.

I analysen inngår kun infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR). Det er imidlertid ingen kostnader eller nyttetap knyttet til IRR; det har dermed ingen innvirkning på analysen. De vanligste bivirkningene er vektøkning (18 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9 %), diaré (12 %), hodepine (9 %), artralgi (9 %), økt appetitt (6 %) og smerter i ekstremitetene (6 %).

Ettersom det ikke mulig for Legemiddelverket å validere størrelsen eller varigheten på effekten av velmanase alfa behandling med de innleverte data, er det etter Legemiddelverkets mening ikke mulig å benytte de innleverte effektdata som grunnlag i en troverdig helseøkonomisk modell.

Effekt og sikkerhet er ikke godt nok dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av velmanase alfa står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Legemiddelverket har ikke godkjent effektestimaterne som inngår i innsendt modell. Det kan derfor ikke beregnes en pålitelig IKER. For å belyse kostnadseffektiviteten for velmanase alfa, har Legemiddelverket likevel gjort en eksplorativ analyse. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

- Nyttevektene knyttet til de primære helsetilstandene endres fra UK MPS Society survey til rhLAMAN-studieprogrammet.
- «On-treatment utility» endres fra 0,1 til 0,05 i henhold til observasjoner fra rhLAMAN-10.
- Andelen som slutter på velmanase alfa etter første året rettes for dobbelttelling og endres fra 13,3 til 10 %.
- Alder for overføring fra barne- til voksenoppfølging i helsetjenesten endres fra 17 til 18 år.
- Antall hetteglass per behandling rettes til korrekt antall.
- Oppdatert maks AUP for velmanase alfa.

I denne analysen, med dagens legemiddelpriser (maks AUP u/mva.) er merkostnad for velmanase alfa, sammenlignet med BSC, 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 12 millioner NOK per vunnet leveår. Beregnet mereffekt er 1,55 QALYs og 1,83 leveår og beregnet merkostnad er 22 millioner NOK i gjennomsnitt per pasient for velmanase alfa sammenlignet med BSC.

Legemiddelverket mener at IKER kan være høyere enn dette. De fleste estimatene for effekt av velmanase alfa er ikke endret i Legemiddelverkets analyse. Disse estimatene er svært usikre, og framstår som optimistiske gitt den beskjedne effekten som er vist i kliniske studier.

Chiesi sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er en merkostnad for velmanase alfa, sammenlignet med BSC, på om lag 9 millioner NOK per vunnet QALY og om lag 10 millioner NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnader

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk velmanase alfa ved behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose vil være om lag 18- 54 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Innsendt dokumentasjon og helseøkonomisk modell gir ikke grunnlag for troverdige resultater og kan dermed ikke aksepteres. Legemiddelverket allikevel valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår, både i analysen til Chiesi og i analysen til Legemiddelverket, ligger langt høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 ALFA-MANNOSIDOSE	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 BEHANDLING AV MILD TIL MODERAT ALFA-MANNOSIDOSE.....	14
1.4.1 <i>Behandling med velmanase alfa</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	14
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	16
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	16
2.2 RELATIVE EFFEKTESTIMATER FRA KLINISKE EKSPERTER	20
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	22
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR	25
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	30
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	31
4 ØKONOMISK ANALYSE	34
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	34
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	37

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	37
4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	40
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	40
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	43
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	43
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	44
5.3	BUDSJETTVIRKNING AV LEGEMIDDELKOSTNADEN	44
5.4	BUDSJETTKONSEKVENSER FOR HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET	45
6	DISKUSJON	46
7	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	48
	REFERANSER.....	51
	APPENDIKS 1 RESSURSBUK OG KOSTNADER	53
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	59
	APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	63
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	67

LOGG

Bestilling:	<i>ID-nr 2017_119: Velmanase alfa (Lamzede) ved behandling av alfa-mannosidose.</i>	
Forslagstiller:	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	
Legemiddelfirma:	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	
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		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	av	22-01-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		09-04-2018
Klinikere kontaktet for første gang		21-08-2018
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		15-10-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		27-06-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		10-07-2018
Rapport ferdigstilt:		12-11-2018
Saksbehandlingstid:		217 dager hvorav 13 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:		Leung Ming Yu Anette Grøvan
Kliniske eksperter:		Thorsten Gerstner Dag Malm Arvid Heiberg
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
BOT-2	Bruininks-Oseretsky test av motoriske ferdigheter 2. utgave
CHAQ	Barnehelse spørreskjema (Childhood health assessment questionnaire)
CSF	Cerebro -spinalvæske
EQ-5D	EuroQol fem-dimensjons spørreskjema
FVC	Forced vital capacity
HRQoL	Helserelatert livskvalitetsdata
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IKER	Inkrementell kostnad-effekt ratio
IRR	Infusjonsrelaterte reaksjoner
KOL	Key opinion leader
LEITER -R	En non-verbal test for måling av intelligens og kognitive evner i alderen 3 til 75+
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
PEF	Maksimal ekspirasjon (Peak expiratory flow)
PFT	Lungefunksjons-test
PTA	Audiometri (pure tone audiometry)
3-MSCT	3 minutter trappeklatringstest (3 minutes stair climb test)
6-MWT	6 minutters test av gangfunksjon (6 minute walking test)
UK	United Kingdom

- QALY Kvalitetsjustert leveår
- SI Severe immobility, alvorlig immobilitet
- WC Wheelchair dependent, rullestolavhengig
- WU Walking unassisted, gå uten assistanse
- WWA Walking with assistance, gå med hjelpemidler

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes velmanase alfa til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose med hensyn på prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. I dag er behandlingstilbudet for denne pasientgruppen symptomlindrende støttebehandling. For noen pasienter kan det være aktuelt med hematopoietisk stamcelletransplantasjon, men dette er ikke en etablert standardbehandling i Norge. Metodevurderingen er basert på en kostnad-per-QALY analyse innsendt av Chiesi Pharma AB (heretter Chiesi).

1.2 ALFA-MANNOSIDOSE

Alfa-mannosidose er en autosomal recessiv lysosomal avleiringssykdom forårsaket av mutasjoner i genet MAN2B1. Dette betyr at begge kromosomkopiene bærer mutasjoner i genet MAN2B1, og 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 kontinuum 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) (1). 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 (2).

Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Den nøyaktige forekomsten i Norge er ikke kjent, men prevalenstall fra litteraturen angir ca. 1-2 per 1 000 000 (2, 3). Norske klinikere har anslått ca. 6 – 12 pasienter i Norge. Fra *HUE-MAN patient registry on alpha mannosidosis* som administreres av Universitetssykehuset Nord-Norge (4) er det per 09-10-2018 oppført 7 norske pasienter. I følge Chiesi er det fire pasienter [REDACTED] som er aktuelle for behandling i Norge.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Mild til moderat alfa-mannosidose er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med ikke-nevrologiske manifestasjoner og mild til moderat alfa-mannosidose. Legemiddelverket har gjort tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 49 QALYs. Størrelsen på prognosetapet er meget usikkert.

1.4 BEHANDLING AV MILD TIL MODERAT ALFA-MANNOSIDOSE

1.4.1 Behandling med velmanase alfa

Under gjengis et kort utdrag av behandlingen med velmanase alfa. For en mer detaljert omtale av velmanase alfa, henvises det til preparatomtalen til Lamzede (5).

- *Indikasjon*
Enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.
- *Virkningsmekanisme*
Velmanase alfa er en rekombinant 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 %).

1.4.2 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, innføring av trykkutjevningdren hvis væske akkumuleres i mellomøret, briller for å korrigere brytningsfeil, fysioterapi, bruk av rullestol eller andre hjelpemidler for mobilisering, ortopedisk inngrep og shunting for hydrocephalus, alt etter behov. I tillegg gis ofte ulike støttende og opplærende tiltak både til pasient og til pårørende, som for eksempel opplæring i bruk av tegnspråk for personer med hørselstap, pedagogisk støtte for utvikling av sosiale ferdigheter, taleterapi og spesialundervisning for å maksimere læring (2).

Allogen stamcelletransplantasjon har vært utført på noen pasienter på verdensbasis, og i hvert fall ett vellykket tilfelle i Norge som Legemiddelverket har fått kjennskap til via kommunikasjon med kliniker. Det har etter det Legemiddelverket erfarer, gått bra med den norske pasienten etter stamcelletransplantasjonen. En større oversikt av Mynarek et al. (6) (17 pasienter) viste at utfallet av stamcelletransplantasjon var høyst variabelt. I praksis er dette et vanskelig tilgjengelig behandlingsalternativ i Norge. Stamcelletransplantasjon omtales derfor ikke videre som en mulig komparator i denne metodevurderingen.

Introduksjon av velmanase alfa vil ikke fortrenge eksisterende behandling, men dersom pasienten oppnår effekt, kan det tenkes at pasienten vil ha et mindre behov for annen støttende behandling og omsorgstjenester.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er støttende symptomlindrende, komplikasjonsforebyggende og livskvalitetsforbedrende behandling. Dette omtales videre som BSC (best supportive care), som referanse for et normalt sykdomsforløp for pasienter uten effektiv sykdomsmodifiserende behandling, men kun støttende behandling.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Chiesi har utført et systematisk litteratursøk i følgende databaser:

- MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations
- MEDLINE, 1946 to present
- Embase, 1980 to present
- The Cochrane Library, incorporating:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
 - The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
 - The Health Technology Assessment (HTA) Database
 - The National Health Service Economic Evaluation Database (NHS EED)
- OVID EconLit, 1961 to present (for economic review only)

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjon. Det ble totalt identifisert 19 publikasjoner, som til sammen beskrev 16 unike studier. 10 studier omhandlet ulike behandlingsintervensjoner for alfa-mannosidose, og seks studier omhandlet behandling av følgetilstandene ved alfa-mannosidose. Blant behandlingsstudiene var det tre studier som handlet om enzymerstatningsterapi. Det ble ikke funnet noe relevant litteratur innenfor økonomi. Fem publikasjoner omtalte velmanase alfa, som alle var basert på de to kliniske studiene rhLAMAN-05 og -10 (7-11). Legemiddelverket er kjent med at det er tilkommet ytterligere publikasjoner om velmanase alfa i 2018 (12-14) om de samme kliniske studiene.

Når det gjelder effekten av velmanase alfa er denne dokumentert gjennom det kliniske utprøvningsprogrammet som lå til grunn i MT søknaden: rhLAMAN- programmet. Det ble utført flere kliniske studier i programmet på til sammen 34 pasienter. RhLAMAN-02, -03 og -04 var dosefinnende studier. Pasienter som hadde deltatt i disse studiene kunne gå videre til fase III studien rhLAMAN-05 eller til oppfølgingsstudiene rhLAMAN-07 og -09 eller et «After Care Program». Det er etter det Legemiddelverket er kjent med, ikke publisert data fra rhLAMAN-07 og -09, da hensikten med disse først og fremst var å la pasienter som hadde deltatt i tidligere studier få fortsette med velmanase alfa behandling. I rhLAMAN-10 ble det samlet inn data fra pasienter som hadde deltatt i de ulike tidligere studier med velmanase alfa, samt i «After Care» programmet.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt av velmanase alfa hentes i liten grad fra rhLAMAN-05 og rhLAMAN-10 som omtales nærmere i kapittel 2.1. De relative effektestimatene som benyttes i metodevurderingen baseres på anslag gjort av kliniske eksperter. Dette blir beskrevet i kapittel 2.2

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

RhLAMAN-05 (12) EudraCT nummer: 2012-000979-17	
Populasjon	<p>N=25, VA-arm= 15, Placebo-arm =10. Randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert fase 3-studie. Alder: 5-35 år ved screening Diagnostisert med AM ved α-mannosidase aktivitet i blod målt til <10% av normal aktivitet i leukocytterne Viktige inklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evne til fysisk og mentalt å samarbeide i en klinisk studie • Ekkokaridogram uten anormalitet <p>Viktige eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psykiske lidelser • Total immunoglobulin E (IgE) >800 IU/ml • Annet kromosomavvik i tillegg • Svært nedsatt gangfunksjon, det vil si ikke mulighet til å gå med hjelpemidler • Tidligere gjennomgått benmargstransplantasjon
Intervensjon	VA 1 mg/kg kroppsvekt administrert intravenøst en gang ukentlig i 12 måneder
Komparator	Narreprosedyre bestående av intravenøs infusjon administrert en gang ukentlig i 12 måneder
Primære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Endring fra baseline til 12 måneder i serum oligosakkarider • Endring fra baseline til 12 måneder i 3-MSCT
Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Endring fra baseline til 12 måneder i 6- MWT • Endring fra baseline til 12 måneder i FVC målt som % av forventet normalverdi • Endring fra baseline til ulike målepunkter under studien i flere ulike tester som PFT, FVC og PEF, BOT-2, Leiter-R, PTA • Endring fra baseline til ulike målepunkter under studien i CHAQ og EQ-5D
RhLAMAN 10 (14) EudraCT nummer: 2014-003950-15	
Populasjon	<p>N=33- 14 voksne og 19 barn- 13 kvinner og 20 menn -alle på aktiv behandling med VA Diagnostisert med AM ved α-mannosidase aktivitet i blod målt til <10% av normal aktivitet i leukocytterne Ublindet, oppfølgingsstudie med pasienter som tidligere hadde deltatt i andre deler av rhLAMAN studieprogrammet. De fleste pasientene hadde fortsatt på VA behandling frem til inklusjon i rhLAMAN-10. Data ble samlet inn i løpet av 1 uke der pasientene var inne til studiebesøk. Gjennomsnittlig tid eksponert for VA var 29.3 måneder, med maksimalt 48 måneders eksponering. Viktige eksklusjonskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psykiske lidelser • Annen alvorlig sykdom inkludert hjerte og kar-, lever-, nyre- og lungesykdom. • Graviditet • Planlagt kirurgi
Intervensjon	VA 1 mg/kg kroppsvekt administrert intravenøst en gang ukentlig
Primære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none"> • Endring fra baseline til siste registrerte observasjon i serum oligosakkarider • Endring fra baseline til siste registrerte observasjon i 3-MSCT

Sekundære utfallsmål	<ul style="list-style-type: none">• Endring fra baseline til siste registrerte observasjon i 6- MWT• Endring fra baseline til siste registrerte observasjon i FVC målt som % av forventet normalverdi• Endring fra baseline til ulike målepunkter under studien i flere ulike tester som PFT, FVC og PEF, BOT-2, Leiter-R, PTA• Endring fra baseline i CSF oligosakkarider og CSF biomarkører• Endring fra baseline til ulike målepunkter under studien i CHAQ og EQ-5D• Endring i serum IgG
----------------------	---

*VA=velmanase alfa , AM= alfa mannosidose, 3-MSCT=three minute stair climb test, 6-MWT= 6 minute walking test, FVC= Forced vital capacity, PEF= Maksimal ekspirasjon (Peak expiratory flow), Maksimal ekspirasjon (Peak expiratory flow) BOT-2= Bruininks-Oseretsky test av motoriske ferdigheter 2. utgave, Leiter -R= En non-verbal test for måling av intelligens og kognitive evner i alderen 3 til 75+, PTA= Audiometri (pure tone audiometry), CSF= Cerebro -spinalvæske, CHAQ= Barnehelse spørreskjema (Childhood health assessment questionnaire), EQ-5D= EuroQol fem-dimensjons spørreskjema, IgG=Immunglobulin G

Pågående studier

I følge informasjon mottatt fra Chiesi pågår det flere studier på bruk av velmanase alfa til behandling av pasienter med alfa-mannosidose. En studie med pediatriske pasienter med oppstart i 2016 og to andre studier som omtales som «After care»-programmer der tidligere studiedeltagere fortsetter behandling med velmanase alfa. Alle skal etter planene avsluttes i 2020, se Tabell 2:

Tabell 2 Pågående studier. Kilde: Chiesi.

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
Barn opp til 6 år med alfa-mannosidose (N= estimert til 5)	Velmanase alfa (IV) 1 mg/ kg kroppsvekt ukentlig		Forandring fra baseline i uønskede hendelser (AE) Forandring fra baseline i utvikling av antistoffer mot velmanase alfa	NCT02998879	2020
Tidligere deltakere i fase I, IIa/b eller III-studier som fortsatt blir behandlet ukentlig med velmanase alfa (n = 5)	Velmanase alfa (IV) 1 mg/ kg kroppsvekt ukentlig	-	Forandring fra baseline i uønskede hendelser (AE) Forandring fra baseline i utvikling av antistoffer mot velmanase alfa	NCT01908725 (langtids-sikkerhetsstudie)	2020
Tidligere deltakere i fase IIb eller III-studier Franske pasienter (n = 7)	Velmanase alfa (IV) 1 mg/ kg kroppsvekt ukentlig	-	Forandring fra baseline i uønskede hendelser (AE) Forandring fra baseline i utvikling av antistoffer mot velmanase alfa	NCT01908712 (langtids-sikkerhetsstudie)	2020

*ClinicalTrials.gov Identifiser www.clinicaltrials.gov

Legemiddelverkets vurdering

rhLAMAN-05 var en randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert fase 3-studie. Pasientantallet var imidlertid svært lite, kun 15 pasienter har fått aktiv behandling med velmanase alfa. rhLAMAN-10 var en åpen oppfølgingsstudie uten kontrollarm. Kliniske data fra disse studiene vil normalt være ansett som uegnet i en helseøkonomiskanalyse pga. for stor usikkerhet med en så liten studiepopulasjon. *Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering* (Prioriteringsmeldingen) [10] åpner imidlertid for at ved tiltak som er rettet mot små pasientgrupper med alvorlige sykdommer, hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt, kan det godtas mindre omfattende krav til dokumentasjon. Legemiddelverket mener at alfa-mannosidose faller inn under denne gruppen, jf. kapittel 6 for en nærmere omtale.

2.2 RELATIVE EFFEKTESTIMATER FRA KLINISKE EKSPERTER

I mangel på robuste- og langtidsdata for behandling med velmanase alfa anså Chiesi det som hensiktsmessig å modellere langtidseffektene med estimater fra kliniske eksperter. I tillegg til kliniske studiedata er det derfor levert inn dokumentasjon der kliniske eksperter benyttes for å validere de kliniske studiedata som foreligger, samt estimerer langtidseffekten av velmanase alfa.

Det ble benyttet 3 ulike formelle metoder for å samle inn informasjon fra klinikere:

1. Paneldiskusjon
2. Telefonkonferanse
3. 1 til 1 intervju via telefon

Paneldiskusjonen fant sted i UK i oktober 2017. Panelet bestod av 5 klinikere fra UK som møttes til et heldagsmøte. Samtlige klinikere hadde erfaring med behandling av pasienter med alfa mannosidose, men kun en av dem hadde erfaring med bruk av velmanase alfa. Imidlertid hadde alle erfaring med bruk av annen enzymerstatningsterapi innenfor andre diagnoser. Klinikerne uttalte seg om den kliniske relevansen av de ulike utfallsmålene i studiene. De bidro også med evaluering av sentrale forutsetninger og strukturen i den økonomiske modellen, samt estimeringer av verdier for parametere i modellen som omhandlet langtids sykdomsprogresjon med og uten velmanase alfa behandling. Det ble brukt en formell metodikk kalt «The SHeffield ELicitation Framework» (SHELF), for å tolke og sammenstille resultatene fra møtet. SHELF er en pakke med dokumenter, maler og programvare som kan benyttes til å kvantifisere ekspertkunnskap i situasjoner der kliniske data er sparsomme. Det ble i etterkant av møtet ved hjelp av denne metodikken kvantifisert verdier for utfallsmål som ble brukt som basis for modellen.

Det ble også utført andre intervjuer med ledende kliniske eksperter i form av en strukturert telefonkonferanse og flere en til en telefonintervjuer. De kliniske ekspertene som deltok her var både klinikere som ikke hadde direkte erfaring med behandling med velmanase alfa, men som hadde erfaring med bruk av enzymterapi til pasienter med lysosomale avleiringssykdommer, i tillegg til at det deltok klinikere som hadde vært utprøvere i rhLAMAN-studieprogrammet. De sistnevnte hadde dermed direkte erfaring med velmanase alfa behandling. I telefonintervjuene deltok også klinikere fra flere andre europeiske land i tillegg til UK. Gjennom intervjuene ble klinikerne bedt om å evaluere designet av modellen, validere de sentrale forutsetningene som ble gjort i modellen, samt generere og validere sentrale utfallsparametere som skulle brukes i modellen for å dekke opp for manglende kliniske data. De tidligere utprøverne ble først og fremst spurt om å vurdere dataene som hadde fremkommet i rhLAMAN studiene og å gi tilbakemelding på hvordan behandling med velmanase alfa påvirket daglig liv og helse for pasienter og pårørende.

Legemiddelverkets vurdering

Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Dette reflekteres i det lave pasientantallet som inngikk i det kliniske studieprogrammet. Observasjonstiden i studieprogrammet er kort sett i forhold til at velmanase alfa potensielt er en livslang behandling. Det er derfor forståelig at Chiesi har forsøkt å dokumentere den relative effekten av velmanase alfa ved bruk av andre kilder enn kliniske studiedata og eventuell litteratur. Imidlertid synes den estimerte behandlingseffekten fra kliniske eksperter som benyttes i modellen å være høyst usikker. Uttalelser og estimater som ble samlet inn fra klinikere er

svært varierte, både når det gjelder valideringen av de funn som ble gjort i rhLAMAN-studieprogrammet og ved estimering av behandlingseffekten for velmanase alfa på kort og lang sikt. Samtlige klinikere anslår noe positiv effekt av velmanase alfa, med unntak av for voksne pasienter der noen av klinikerne mener det er liten/ingen effekt. Størrelsen på den effekten som estimeres av de kliniske ekspertene, er svært varierende. De fleste av de konsulterte klinikerne hadde ikke erfaring med bruk av velmanase alfa.

Konklusjon

Til tross for bruk av systematiske metoder for gjennomføring av intervjuene og sammenstilling av svarene fra klinikerne, er det fremdeles uklart for Legemiddelverket hvordan Chiesi har kommet frem til de konkrete parameterestimater som er benyttet i modellen på bakgrunn av de svært varierende uttalelsene fra klinikerne.

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket at innsendt dokumentasjon ikke kan brukes til å kvantifisere relativ effekt for velmanase alfa og danne et troverdig grunnlag for den helseøkonomiske modellen. Dette skyldes den store usikkerheten som følger av modellen ikke er basert på kliniske data, men på antagelser og estimater fra kliniske eksperter. For å belyse kostnadseffektiviteten av velmanase alfa, har Legemiddelverket likevel gått gjennom modellen og gjort en eksplorativ analyse og vil presentere resultater fra denne i kapittel 4.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. I HUE-MAN-pasientregisteret er det registrert 7 norske pasienter. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår opptil 10-12 pasienter i Norge. Majoriteten av de norske pasientene har hatt sykdommen i lengre tid og har progrediert til et stadium der de er avhengig av rullestol og/eller annen assistanse. I tillegg til mobilitetsutfordringer, karakteriseres sykdommen av en rekke andre følgetilstander som hyppige infeksjoner, hørsel- og synshemming, lærevansker, smerter, ataksi, psykisk utviklingshemming, depresjon og psykoser (2, 15). Symptomene forverres etter hvert som sykdommen progredierer. Chiesi oppgir at det er 4 pasienter i Norge som er aktuelle for behandling med velmanase alfa. Disse pasientene er mellom [REDACTED]

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i rhLAMAN-studiene var 5 – 35 år gamle ved studiestart. De måtte ha en alfa-mannosidaseaktivitet på under 10 % av normal aktivitet målt i leukocytter i blod, og være i stand til å samarbeide/delta i studien, både fysisk og psykisk. Pasienter som ikke kunne gå uten assistanse (hjelpemidler/rullestol var tillatt for lengre avstander og som delvis støtte) ble ekskludert fra studien. Andre eksklusjonskriterier var blant annet psykiske lidelser og total immunoglobulin E > 800 IE/ml. Disse pasientene vil være i kategorien mild til moderat, i henhold til godkjent indikasjon for velmanase alfa.

Innsendt modell

Pasientenes fordeling i de ulike helsestadiene ved modellstart er hentet fra rhLAMAN-10, se kapittel 4.1 for en mer detaljert beskrivelse av modellen. Som følge av inklusjons-/eksklusjonskriteriene i rhLAMAN-10, er alle pasientene fordelt mellom de to beste helsestadiene ved modellstart: «gå uten assistanse» og «gå med assistanse». Kroppsvekt i modellen baseres på UK WHO weight distribution (16). Videre har Chiesi i modellen delt pasientene inn i tre subpopulasjoner basert på alder: barn (5-11 år), ungdom (12-17 år) og voksne (≥18 år). Innenfor hver subpopulasjon er baseline alder estimert fra rhLAMAN-10. Pasientene ble i rhLAMAN-studieprogrammet stratifisert og analysert etter alder (5-17 år og ≥18 år).

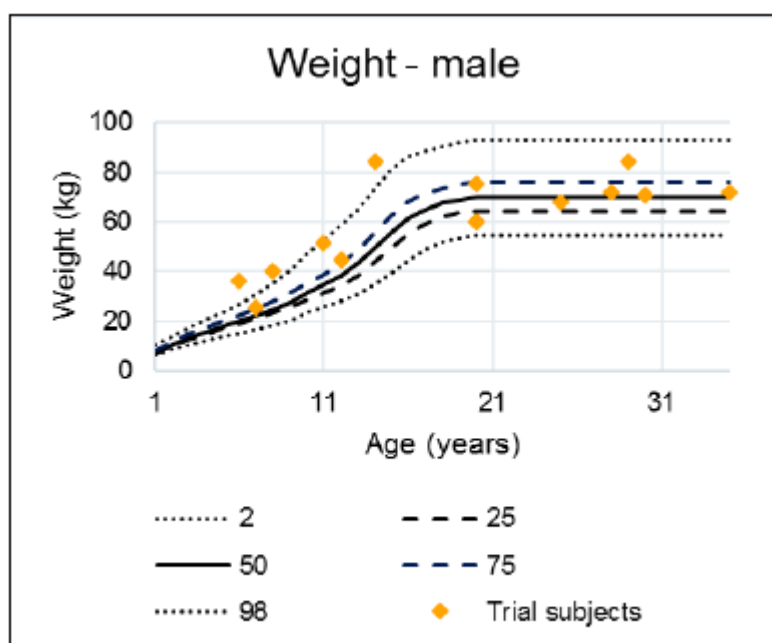
Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer pasientpopulasjonen i innsendt modell som rimelig, med unntak for de sykeste pasientene i norsk klinisk praksis. Det er på nåværende tidspunkt usikkert om disse pasientene vil være aktuelle for behandling med velmanase alfa. Én kliniker anslår at det kun er fire pasienter i Norge

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

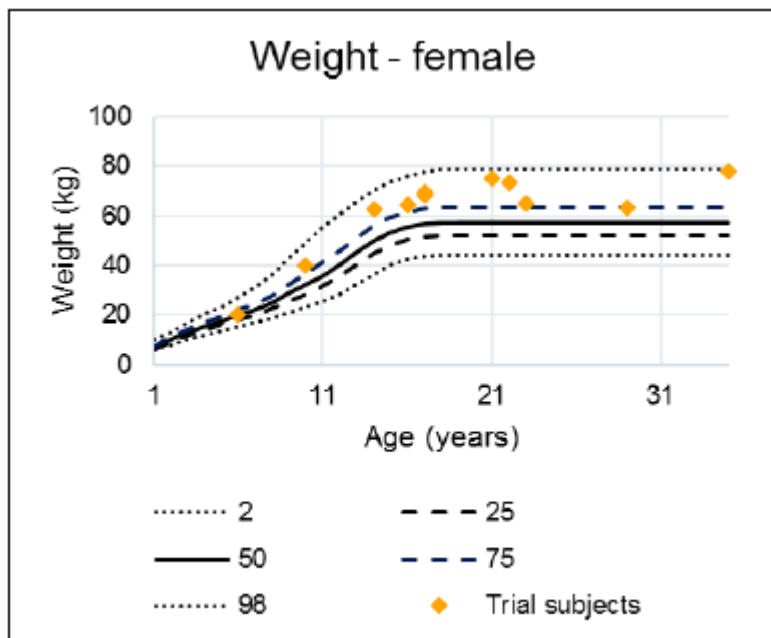
som fortsatt er aktuelle for behandling med velmanase alfa fordi sykdomsprogresjonen ikke er langtkommen. Dette samsvarer med firmaets anslag. En annen kliniker mener alle som har fått påvist alfa-mannosidose er aktuelle for behandling med velmanase alfa, dvs. 10 -12 pasienter.

Velmanase alfa doseres etter kroppsvekt (1 mg/kg). Kroppsvekten til pasientene er viktig for estimering av behandlingskostnader. Chiesi bruker ikke studiedata fra rhLAMAN-programmet til dette, men henter gjennomsnittlig kroppsvekt fra UK WHO weight distribution. De argumenterer for dette ved å vise grafisk at de fleste studieobservasjonene faller innenfor et 95 % konfidensintervall, se Figur 1 og Figur 2 under.



Key: The numbers 2, 25, 50, 75 and 98 refer to percentiles.

Figur 1 Vektutvikling for mannlig normalbefolkning vs. studieobservasjoner. Kilde: Chiesi.



Key: The numbers 2, 25, 50, 75 and 98 refer to percentiles.

Figur 2 Vektutvikling for kvinnelig normalbefolkning vs. studieobservasjoner. Kilde: Chiesi.

Legemiddelverket mener det av disse figurene framkommer tydelig at gjennomsnittsvekten til velmanase alfa-pasienter er høyere enn for den generelle befolkningen i UK. I tillegg er vektøkning en av de vanligste bivirkningene forbundet med velmanase alfa.

Inndelingen i tre subpopulasjoner er begrunnet med stor heterogenitet blant pasientene. På grunn av måten Chiesi har valgt å modellere effekt i denne helseøkonomiske analysen (ingen direkte link mellom studieresultater og effektparametere i modellen), er det av mindre betydning for effektanalysen at pasientpopulasjonen er delt opp i mindre subpopulasjoner. Det har derimot betydning på kostnadssiden, da velmanase alfa doseres etter kroppsvekt.

Legemiddelverket godtar at pasienter som inngår i modellen er i tråd med studiepopulasjonen i rhLAMAN-10, dvs. pasienter som kan gå med/uten assistanse.

Legemiddelverket godtar innsendt klinisk dokumentasjon for pasienter i de to beste helsetilstandene. For pasienter som har progrediert til senere helsestadier (forverring), er det ikke innlevert klinisk dokumentasjon. Dokumentasjon på kroppsvekt er svak og Legemiddelverket vil belyse effekten av endret kroppsvekt i scenarioanalyser.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det finnes ingen norsk klinisk erfaring med velmanase alfa. Legemiddelverket antar at bruk av velmanase alfa i norsk klinisk praksis vil være i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Innsendt klinisk dokumentasjon er i henhold til preparatomtalen. Velmanase alfa doseres etter kroppsvekt, 1 mg/kg. Samme dosering ble brukt i rhLAMAN-05 og -10.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen brukes samme dosering som innsendt klinisk dokumentasjon og preparatomtalen.

Legemiddelverkets vurdering

Dosering av velmanase alfa i klinisk dokumentasjon og innsendt modell er representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis. Det bemerkes imidlertid at kroppsvekt i modellen ikke er basert på verken studiedata eller fra norsk pasientpopulasjon, men er hentet fra UK WHO weight distribution for normalbefolkningen.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon for bruk av velmanase alfa i norsk klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis er individuelt tilpasset, symptomlindrende, komplikasjonsforebyggende og livskvalitetsforbedrende behandling (*best supportive care*, BSC) eneste reelle alternativet for denne pasientgruppen. BSC kan bestå av både medikamentell og ikke-medikamentell behandling, jf. kapittel 1.4.2.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Chiesi har ikke sendt inn klinisk dokumentasjon som beskriver BSC.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I modellen består BSC av undersøkelser/konsultasjoner hos ulike profesjoner (ortoped, fysioterapeut, øre-nese-hals-spesialist, osv.), og større- og mindre kirurgiske inngrep, se Tabell 3 for hva dette innebærer. Behandlingskostnader for eventuelle infeksjoner, samt assistanse og tilsyn av familie og/eller helsepersonell er også inkludert i BSC.

Tabell 3 Kirurgiske inngrep i modellen (kilde: Chiesi)

Store inngrep	Små inngrep
Intrakraniell cerebrospinal fluid shuntoperasjon	Operasjoner på tonsiller og/eller adenoid vev, dagkirurgisk behandling
Fremre eller bakre spondylodese u/bk	Operasjoner ved karpaltunnelsyndrom, dagkirurgisk behandling
Fremre eller bakre spondylodese m/bk	Andre mindre op på øre/nese/hals, dagkirurgisk behandling
Innsetting av hoftelddsprotese u/bk	
Innsetting av protese i kne eller ankel	

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at inkluderte kostnader i BSC i modellen framstår som relevante. Det bemerkes at klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, estimerer et høyere forbruk av pleie- og omsorgskostnader enn det Chiesi har lagt inn i modellen. Det antas at dagens legemiddelbehandling (symptomlindrende) utgjør en relativt liten andel av behandlingskostnadene.

Legemiddelverket mener innsendt komparator og sammensetningen av denne (BSC) er relevant.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

De primære endepunktene i rhLAMAN-studiene var endringer fra baseline i serum-oligosakkarider og 3MSCT. I tillegg var det flere andre sekundære endepunkter som målte fysisk funksjon som 6MWT og FEV, samt endepunkter der det ble målt endringer i serum IgG og endring i livskvalitet, se kapittel 2.1 for en oversikt. I rhLAMAN-05 var det kun endringer i serum-oligosakkarider hvor det ble vist et signifikant resultat i favør av velmanase alfa. De andre endepunktene viste en positiv tendens for flere av pasientene som fikk behandling med velmanase alfa, men det var ikke alle pasientene som opplevde bedring (12).

I rhLAMAN-10 der alle pasientene hadde fått behandling med velmanase alfa i minst 12 måneder, ble det observert statistisk signifikante forbedringer fra baseline i serumoligosakkaridnivåer, 3MSCT, respiratorisk funksjon, serum IgG og EQ-5D-5L (livskvalitet), se Tabell 4 under.

Tabell 4 Kliniske endepunkter fra siste observasjon i rhLAMAN-10 (13)

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]

Av de som opplevde bedring rhLAMAN-05 og -10 var det noen som opplevde dette i et endepunkt, men ikke i et annet og motsatt for andre pasienter. Generelt var effekten av velmanase alfa mer fremtredende hos pasienter under 18 år og data tyder på at de gunstige effektene av velmanase alfa behandling reduseres med økt sykdomsbelastning og sykdomsrelaterte respiratoriske infeksjoner.

Chiesi har også levert inn dokumentasjon på en post-hoc multisenter responderanalyse som ble utført på forespørsel fra EMA (13). I denne studien ble de vesentligste endepunktene fra rhLAMAN -05 og -10 gruppert i tre domener:

1. Farmakodynamisk – serumoligosakkarider
2. Funksjonelle – 3-MSCT, 6-MWT, FVC (% av forventet normalverdi)
3. Livskvalitet – CHAQ disability index CHAQ pain (VAS)

Om pasienten hadde effekt innenfor to av disse områdene ble denne karakterisert som en responder. Resultatene fra analysen viste at etter 12 måneders observasjon ble 87 % av de som fikk behandling med velmanase alfa (N=15) klassifisert som respondere vs. 30 % av de som fikk placebo (N=10) basert på resultatene fra rhLAMAN-05. Ved inklusjon av observasjoner fra rhLAMAN-10, ble det vist at 88% av pasientene som ble behandlet med velmanase alfa oppnådde en slik respons (N=33).

Kliniske eksperter som Chiesi konsulterte ble benyttet for å tolke studieresultatene og ekstrapolerer disse utover studiens varighet da det mangler langtidsdata.

Reduksjonen i serum-oligosakkarider som ble vist i rhLAMAN-studiene var ifølge klinikerne som forventet ved denne typen behandling. De var imidlertid usikre på hva denne reduksjonen hadde å bety for pasienten i klinisk praksis. Måling av serum-oligosakkarider er lite brukt i klinisk praksis og da oftest målt i urin og ikke i serum. Måling av oligosakkarider ble ansett som et mindre viktig effektmål når man skulle

vurdere effekten på pasientenes morbiditet og mortalitet. Klinikerne anså de fysiske effektmålene som viktigere utfallsmål. Funnene for de fysiske effektmålene som 3MSCT, 6MWT og FEV ble oppfattet som oppmuntrende, men det var vanskelig å tolke dem og sette dem i direkte sammenheng med forbedring i morbiditet og mortalitet. Reduksjon i alvorlige infeksjoner og omfattende kirurgiske inngrep ble ansett som mer relevante effektmål i forhold til morbiditet og mortalitet for pasientene. Imidlertid ble det ikke gjort noen observasjoner av hverken alvorlige infeksjoner eller omfattende inngrep under studienes observasjonstid. Gjennomsnittlig tid eksponert for VA var 29.3 måneder, med maksimalt 48 måneder.

Mange av klinikerne uttalte at de tolket studiedataene som en indikasjon på at behandling med velmanase alfa hadde en positiv effekt på stabilisering av sykdommen og for noen pasienter så ut til å gi noe forbedret funksjonsnivå. Effekten så ut til å vedvare i observasjonstiden. Imidlertid ble det også påpekt at det var stor usikkerhet i de kliniske data. For eksempel ble det trukket frem at observasjonstiden var kort, og at pasientgruppen var liten og heterogen. Videre ble det bemerket at det var observert svært ulike effekter fra pasient til pasient og at det manglet observasjoner for utfallsmål som er av stor klinisk betydning for å vurdere pasientenes morbiditet og mortalitet.

Innsendt modell.

Effektparametrene som benyttes i modellen hentes ikke fra kliniske studiedata (rhLAMAN-programmet), men er utelukkende basert på estimering fra kliniske eksperter som Chiesi har konsultert. Under vises en oversikt over alle effektparametrene som benyttes i den innsendte modellen.

Sykdomsbedring som følge av behandling med velmanase alfa	
År 1 og 2 – WC* til WWA**	20 %
År 3 og utover – WC til WWA	2,5 %
År 1 og 2 – WWA til WU***	20 %
År 3 og utover – WWA til WU	2,5 %
Alvorlig infeksjon	
Redusert årlig rate for infeksjon	50 %
Redusert dødelighet relatert til infeksjon	50 %
Større kirurgiske inngrep	
Reduksjon i dødelighet relatert til kirurgi	50 %
Reduksjon i komplikasjoner som følge av kirurgi	50 %
Helserelatert nytte	
Reduksjon i nyttetap som følge av alvorlig infeksjon	50 %
Reduksjon i nyttetap som følge av kirurgisk inngrep	50 %
«On-treatment utility» velmanase alfa	0,1
Ventilasjonsstøtte	
Reduksjon i behov for ventilasjonsstøtte	50 %

*WC: *wheelchair*

**WWA: *walking with assistance*

***WU: *walking unassisted*

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener flere av effektmålene som ble brukt i rhLAMAN-studiene som uegnet for å kvantifisere den relative kliniske effekten av velmanase alfa. Ifølge norske klinikere brukes serum-oligosakkarider og 3MSCT lite i norsk klinisk praksis. Dette kommer også fram i spørreundersøkelsene utført av Chiesi. Oligosakkarider måles normalt i urin, og Legemiddelverket er ikke kjent med om det er en validert sammenheng mellom urin- og serum-oligosakkarider. Både Legemiddelverket og klinikere er kritisk til bruk av fysiske tester som 3MSCT og 6MWT som effektmål i kliniske studier for denne gruppen pasienter fordi resultater av disse testene avhenger av en rekke ytre faktorer som pasientens motivasjon, kognitiv forståelse, om pasienten har trapper hjemme, osv. Det kan også være et problem for pasienter med alfa-mannosidose å gjennomføre slike tester på grunn av varierende grad av kognitiv svikt som gjør læring og samarbeid utfordrende. Klinikere bekrefter at mange i pasientgruppen har slike utfordringer. Samlet bidrar dette til usikkerhet i resultatene fra studiene.

rhLAMAN-10 studien viste signifikant forbedring sammenlignet med baseline i flere parametere, men det er vanskelig å tolke betydningen av disse funnene da rhLAMAN-10 var en åpen studie uten komparator, og det er uvisst hvordan pasientene ville progrediert uten velmanase alfa behandling.

Effektresultatene fra den dobbelt blindede randomiserte rhLAMAN-05 er også vanskelig å tolke. Pasientgruppen er liten, kun 15 pasienter fikk aktiv behandling med velmanase alfa. Effektmålene har svakheter som beskrevet over, observasjonstiden er kort, en andel av placebogruppen opplevde også bedring og resultatene varierer veldig fra pasient til pasient. Dette siste kan til en viss grad settes i sammenheng med ulikheter i baseline karakteristikker.

Klinikere som Chiesi hadde konsultert oppgav også vanskeligheter med å tolke effektresultatene fra studiene og overføre betydningen av disse til klinisk praksis. Samlet sett gjør usikkerheten i de kliniske data dem lite egnet som utgangspunkt for en økonomisk modell med tilhørende beregninger. Dette er en stor svakhet i datagrunnlaget. Effektparameterne har isteden blitt utledet basert på anslag og estimater fra klinikere. Dermed er det gjort svært mange antagelser for effekt som ikke kan valideres.

For viktige parametere er det ikke gjort noen observasjoner i studieperioden. Det ble for eksempel ikke gjort en eneste observasjon av alvorlige infeksjoner eller omfattende kirurgiske inngrep i studien. Allikevel beregnes det i modellen en 50 % reduksjon både i forekomst av alvorlige infeksjoner og i komplikasjoner og død som følge av omfattende kirurgi, for velmanase alfa sammenlignet med BSC. Norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anser 50 % som et urealistisk høyt anslag.

Videre finnes det ikke noen kliniske data for pasienter som tilhører de to dårligste funksjonsnivåene i modellen; pasienter som er avhengige av rullestol (WC) og pasienter som er svært immobile (SI). Disse pasientene ble som beskrevet i kapittel 3.1 ekskludert fra studien. Effekten som ligger inne i modellen for denne gruppen er også basert på anslag fra klinikere, men da helt uten observerte studiedata som utgangspunkt for anslagene. De kliniske data tyder på at pediatriske pasienter og pasienter med liten sykdomsbelastning ved baseline er de som har best effekt av behandling med velmanase alfa (12). Legemiddelverket finner det ikke tilstrekkelig dokumentert at pasienter som i modellen tilhører de

dårligste funksjonsnivåene, WC og SI, har noen effekt av behandling med velmanase alfa. Det er derfor etter Legemiddelverkets mening svært usikkert om den effekten som er estimert og modellert for disse gruppene er realistisk.

Ettersom det ikke er mulig for Legemiddelverket å validere størrelsen eller varigheten på effekten av behandling med velmanase alfa på bakgrunn av tilgjengelig dokumentasjon, er det etter Legemiddelverkets vurdering ikke mulig å gjøre en troverdig helseøkonomisk analyse.

Legemiddelverket godtar ikke den innleverte dokumentasjonen på relativ effekt som benyttes i den helseøkonomiske modellen. Dette skyldes den store usikkerheten som følger av manglende direkte bruk av kliniske data til fordel for bruk av antagelser/klinikerestimer i modellen. For å belyse kostnadseffektiviteten for velmanase alfa, har Legemiddelverket likevel gjort en eksplorativ analyse og vil presentere resultater fra denne i kapittel 4.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Chiesi har i liten grad omtalt bivirkninger i innsendt dokumentasjon. De skriver at rhLAMAN-programmet viste at behandling med velmanase alfa over tid var godt tolerert. Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) var definert som moderate til milde.

Innsendt modell

IRR er inkludert i modellen, men er ikke assosiert med verken kostnader eller nyttetap. Modellen tar ikke høyde for andre bivirkninger.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en klar svakhet at bivirkninger av velmanase alfa knapt omtales i innsendt dokumentasjon. Fra preparatomtalen kan vi se at det er en rekke bivirkninger knyttet til behandling med velmanase alfa. Selv om de fleste av bivirkningene var klassifisert som ikke- alvorlige, kan de allikevel være av betydning for metodevurderingen. Blant annet var vektøkning den mest vanlige bivirkningen av velmanase alfa, noe som får en direkte betydning for doseringen, og dermed kostnaden, av legemiddelet. Et annet moment er at Chiesi argumenterer for at bivirkninger er en av årsakene til at pasienter vil slutte på behandling med velmanase alfa, se kapittel 4.1 om behandlingsstopp. Legemiddelverket mener det er inkonsistent at bivirkninger ikke tillegges verken kostnader eller nyttetap i modellen, men er så alvorlige/ubehagelige at pasientene stopper behandling.

Legemiddelverket godtar ikke måten bivirkninger håndteres i modellen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Chiesi gjorde et systematisk litteratursøk for å identifisere relevante helserelaterte livskvalitetsdata (HRQoL) til denne helseøkonomiske analysen. Denne ble ikke sendt inn som en del av dokumentasjonspakken. Chiesi rapporterte at ingen relevante data ble identifisert fra dette søket.

UK MPS Society survey

Chiesi har utført en spørreundersøkelse, UK MPS Society survey, for å finne HRQoL-data og relevante nyttevekter til den helseøkonomiske modellen. UK MPS Society er en forening for pårørende og pasienter med mukopolysakkaridoser (ulike sykdommer som har likheter med alfa-mannosidose). HRQoL-data ble samlet inn via tre generiske måleinstrumenter: EQ-5D-5L, EQ-5D-Y og HUI-3. Spørreundersøkelsen ble besvart av 9 unike brukere. Imidlertid var det kun 3 pasienter som svarte selv. 9 svar kom fra omsorgspersoner. Videre ble 4 av svarene ekskludert (3 pasienter hadde fått stamcelletransplantasjon og 1 pasient hadde fått velmanase alfa), slik at de endelige nyttevektene er basert på svar fra 5 omsorgspersoner. For helsetilstanden «Walking with assistance» manglet det data, og nyttevekt fra en upublisert UK KOL audit (konfidensielle data) ble benyttet for denne helsetilstanden, se Tabell 5.

Tabell 5 Nyttvekter (EQ-5D-5L) UK MPS Society survey

Helsestadium	Antall svar (n=5)	Nyttevekt (gjennomsnitt)
Walking unassisted (WU)	2	0,906
Walking with assistance (WWA)	N/A	0,312*
Wheelchair (WC)	1	0,100
Severe immobility (SI)	2	-0,011

*Denne verdien er fra UK KOL audit data

rhLAMAN-studieprogram

Det ble innhentet HRQoL data fra rhLAMAN-05 og -10. Måleinstrumentene som ble brukt var Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) og EQ-5D-5L. Som følge av inklusjons-/eksklusjonskriteriene, var alle pasientene i de to beste helsetilstandene, WU og WWA. Det ble målt HRQoL ved baseline/studiestart i rhLAMAN-05 og ved «siste observasjon» i rhLAMAN-10 («siste observasjon» ble definert som siste kjente observasjon, enten fra rhLAMAN-10 eller fra moderstudien).

Tabell 6 Nyttvekter (EQ-5D-5L) rhLAMAN-studieprogram

Helsestadium	Antall svar baseline (n=24)	Nyttevekt baseline (gjennomsnitt)	Antall svar siste observasjon (n=31)	Nyttevekt siste observasjon (gjennomsnitt)
WU	15	0,652	25	0,702
WWA	9	0,577	6	0,635

Nyttetap

Nyttetap for omsorgspersoner kunne ikke hentes direkte fra studiene. Chiesi har derfor utført et litteratursøk for å identifisere nyttetap for omsorgspersoner for lignende sykdommer. Chiesi identifiserte to artikler som begge omhandlet sykdommen multippel sklerose (MS) (17, 18). Tabell 7 viser nyttetapet fordelt på modellens helsetilstander.

Tabell 7 Nyttetap for pårørende. Kilde: Chiesi.

EDSS level	EDSS level description	EQ-5D carer utility decrement	Health states
0	Mild disease	0.00	-
1		0.00	-
1.5–2.0		0.00	-
2.5–3.0		-0.01	Walking unassisted
3.5–4.0	Moderate disease	-0.01	-
4.5–5.0		-0.02	Walking with assistance
5.5–6.0		-0.03	-
6.5–7.0	Severe disease	-0.05	Wheelchair
7.5–8.0		-0.11	-
8.5–9.5		-0.14	Severe immobility; short end stage

Source: Gani et al, 2008 (140) and UK KOL interviews (20)

Abbreviations: EDSS, Expanded Disability Status Scale; EQ-5D, EuroQol five-dimension questionnaire.

Nyttetap ved alvorlig infeksjon er ikke hentet direkte fra studiene, fordi ingen av pasientene opplevde en alvorlig infeksjon. Chiesi har sendt inn dokumentasjon på et nyttetap på 0,09, hentet fra Drabinski et al. (19) som omhandlet pasienter som hadde opplevd alvorlig sepsis.

Ved større kirurgiske inngrep mener Chiesi at nyttetapet er på 0,25 over tre måneder. Dette er basert på BioMarin sin søknad til NICE for elosulfase alfa til behandling mot MPS IVA.

Innsendt modell

I modellen benyttes nyttevekter fra UK MPS Society survey som basecase. I tillegg kommer det et nyttetap som følge av belastning for omsorgspersoner, alvorlige infeksjoner og større kirurgiske inngrep. Nyttetap for omsorgspersoner er knyttet til de fire helsestadiene (WU, WWA, WC og SI). Nyttetap for alvorlige infeksjoner og større kirurgiske inngrep kan oppstå når som helst i modellforløpet, basert på en underliggende sannsynlighet.

On-treatment utility

Chiesi hevder at pasienter som mottar behandling med velmanase alfa har økt livskvalitet sammenlignet med pasienter som ikke mottar velmanase alfa, innen samme helsetilstand. Dette er basert på den

observerte differansen mellom baseline (pasienter som ikke har fått behandling med velmanase alfa) og siste observasjon i rhLAMAN-10 (pasienter har fått behandling med velmanase alfa), jf. Tabell 6. Denne var på 0,05 og 0,058 for henholdsvis WU og WWA. I modellen bruker Chiesi en økt nytte på 0,1.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket foretrekker nyttevekter basert på HRQoL-data direkte fra studiene som ligger til grunn for relativ effekt der dette er mulig. Chiesi valgte å bruke nyttevekter basert på UK MPS Society survey, og begrunnet dette med at HRQoL-data fra rhLAMAN-studieprogrammet ikke var robuste, blant annet manglet det verdier for to av helsetilstandene. Legemiddelverket er ikke enige i denne tilnærmingen. Kvaliteten på dokumentasjonen var generelt svak for alle de innsendte alternativene. Nytttevektene fra UK MPS Society survey består av kun fem svar, jf. Tabell 5 versus nyttevektene fra rhLAMAN som hadde 24 observasjoner ved baseline og 31 observasjoner ved siste observasjon, jf Tabell 6. HRQoL-data fra rhLAMAN var rapportert av pasientene selv, i motsetning til UK MPS Society survey der omsorgspersoner sto for innrapporteringen. I likhet med rhLAMAN, dekket heller ikke HRQoL-data fra UK MPS Society survey alle helsetilstandene i modellen. Legemiddelverket mener derfor at nyttevekter basert på HRQoL fra rhLAMAN er mer robuste enn nyttevektene fra UK MPS Society survey.

For «on-treatment utility» mener Chiesi at data fra rhLAMAN-10 var robuste nok til å modellere en ekstra nyttegevinst ved å stå på behandling. Dette ble validert gjennom klinikerintervjuene (klinikere ble spurt om endringen i nytte på 0,05 var plausibelt). Det er uklart for Legemiddelverket hvordan Chiesi kom fram til en nytte på 0,1. Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til denne ekstra nytten som følge av studiedesignet (åpen observasjonsstudie). Det er velkjent at åpne studier uten kontrollarm rapporterer høyere effekt enn hva som framkommer fra randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier.

Vedrørende nyttetap for omsorgspersoner, alvorlige infeksjoner og større kirurgiske inngrep, er Legemiddelverket enige i at disse elementene vil kunne gi et nyttetap. Det er imidlertid vanskelig å fastslå størrelsen på nyttetapet siden dette ikke ble målt i studien.

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon om helsenytte, men bruker nyttevekter utledet fra rhLAMAN i egen analyse. I tillegg endres «on-treatment utility» fra 0,1 til 0,05, i tråd med observerte studieresultater. Det bemerkes at denne nytteverdien er basert på en åpen observasjonsstudie uten kontrollarm. Som følge av studiedesignet er det høyst usikkert om de observerte resultatene er reelle er ikke. For nyttetap godtar Legemiddelverket bruken av innsendte nyttevekter, men presiserer at disse ikke er validerte og kan dermed ikke uten videre brukes i eventuelle framtidige metodevurderinger.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes velmanase alfa + symptomlindrende behandling (BSC) med BSC alene. Chiesi har avgrenset analysen til pasienter over 5 år og som ikke er aktuelle for allogen stamcelletransplantasjon. Det finnes ingen kliniske data for pasienter mellom 0 – 5 år.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innsendte modellen er en Markov-modell med fem primære helsetilstander:

1. *Gå uten assistanse (walking unassisted, WU)*

Pasienten klarer å gå og ta trapper uten assistanse. Pasienten kan ha abnormaliteter i skjelett som vises ved undersøkelser, men ingen kliniske symptomer. Symptomer på ataksi kan være tilstede, men har liten påvirkning på pasientens mobilitet.

2. *Gå med assistanse (walking with assistance, WWA)*

Pasienten behøver hjelpemidler for å gå (støtte fra andre, spaserstokk, spesialtilpasset fottøy, rullestol over lengre avstander, m.m.). Abnormaliteter i skjelett gir kliniske symptomer. Pasientens mobilitet påvirkes av ataksien.

3. *Avhengig av rullestol (wheelchair dependent, WC)*

Pasienten har redusert utholdenhet. Kan klare å gå kortere avstander med hjelpemidler, men er ellers avhengig av rullestol. Pasienten klarer å forflytte seg selv fra/til rullestolen. Svakhet og lavere fleksibilitet i ledd.

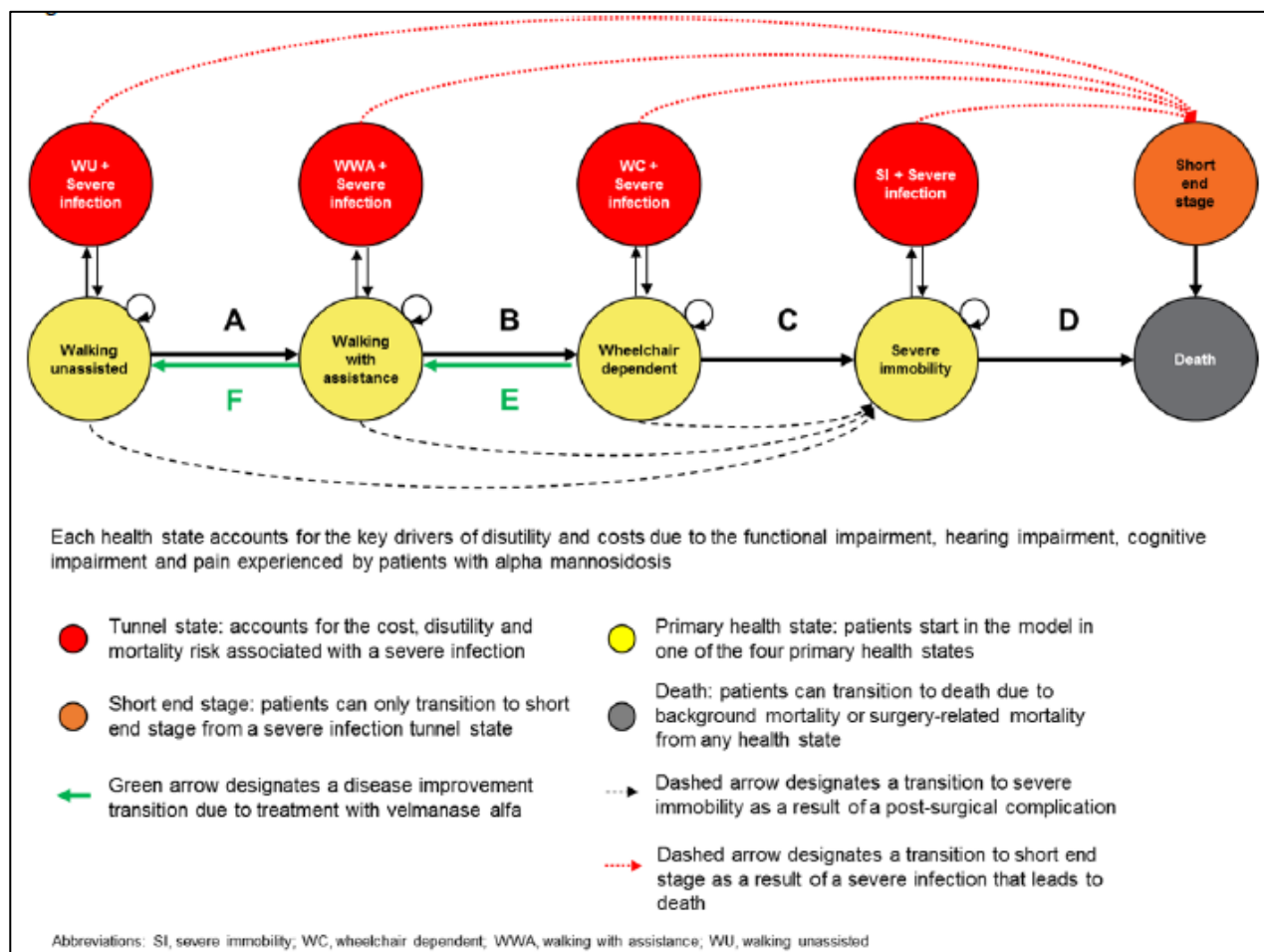
4. *Alvorlig immobilitet (severe immobility, SI)*

Pasienten er fullstendig avhengig av rullestol og klarer ikke å forflytte seg selv. Store skader i ulike ledd som gir en kraftig begrensning i mobiliteten.

5. *Død (Death)*

Hele modellstrukturen er illustrert i Figur 3 under. Kohorten starter i helsetilstandene WU eller WWA (startdistribusjon hentet fra rhLAMAN-10) og beveger seg mellom tilstandene basert på overgangssannsynligheter estimert av Chiesi. Pilene i Figur 3 angir alle mulige overganger fra én tilstand til en annen. Fra tilstand 1 – 4 vil pasientene som får en alvorlig infeksjon havne i en tunneltilstand for én modellsyklus (1 år) før de enten går tilbake til helsetilstanden de kom fra, eller de havner i en palliativ tunneltilstand («short end stage», 4 uker). Fra denne tilstanden havner pasientene tilslutt i den absorberende tilstanden Død. Pasientene kan også havne i tilstanden Død som følge av komplikasjoner fra større kirurgiske inngrep eller en generell bakgrunnsdødelighet. Basert på noen få observerte tilfeller fra rhLAMAN-10, der enkelte pasienter gikk fra å bli klassifisert som WWA tilbake til WU og fra WC tilbake til WAA, er det mulig for pasienter behandlet med velmanase alfa å oppnå en reversering av sykdomsprogresjonen. Pasientene stopper behandling når de havner i den palliative tilstanden eller SI. Det er også lagt inn i modellen en årlig rate for behandlingsstopp: Chiesi antar at 13,3 % av pasientene

avslutter behandling med velmanase alfa etter det første året (responder analysis rhLAMAN-05). Fra år 2 antar Chiesi at 10 % pasientene avslutter behandlingen årlig som følge av IRR, pasientpreferanser og andre sykdommer som f.eks. kreft.



Figur 3 Modellstruktur (kilde: Chiesi)

Alle effektparametere i modellen baseres på verdier estimert av klinikere. Dette gjelder for eksempel forekomst av alvorlige infeksjoner eller omfattende kirurgiske inngrep som det ikke finnes studiedata for, men som tas med i modellen og er av betydning for resultatet.

I hver helsetilstand (inkludert tunneltilstander) genereres det hver modellsyklus en kostnad og en helsegevinst, målt i kvalitetsjusterte leveår (QALY). Disse summeres for hele tidshorisonten og resulterer i en inkrementell kostnad per QALY (IKER). Resultatene er halvsykluskorrigerte.

Chiesi har delt pasientpopulasjonen inn i 3 subpopulasjoner etter alder: barn (6 – 11 år), ungdom (12 – 17 år) og voksne (≥ 18 år). Basecase er ungdomspopulasjonen. Det er ikke mulig i modellen å velge hele populasjonen samlet.

Legemiddelverkets vurdering

Markov-modellering med kostnader/nytte knyttet til de ulike helsetilstandene er en vanlig og veletablert metode ved helseøkonomiske analyser. Effektparametere og overgangssannsynligheter hentes/utledes normalt direkte fra kliniske studier. En slik direkte sammenheng mellom kliniske studier og modellparametere gir en troverdig og klinisk plausibel modell og tilhørende resultater.

Helsetilstandene i den innsendte helseøkonomiske modellen var ikke definert i rhLAMAN-05/10, men definert i etterkant av studieslutt. Studiepopulasjonen favner heller ikke denne inndelingen av helsetilstandene, der de kun populerer de to første og beste helsetilstandene. Som følge av at det ikke ble observert pasienter i de andre helsetilstandene i løpet av studiene, er alle overgangssannsynligheter i modellen estimert av Chiesi basert på ekspertuttalelser. Det bemerkes at etter avsluttet behandling med velmanase alfa, er overgangssannsynlighetene i intervensjonsarmen fortsatt forskjellige fra komparatorarmen. Ut fra Chiesi sin beskrivelse av modellantakelser, burde disse være like når pasienten slutter med velmanase alfa. I modellen har pasienter som er tidligere behandlet med velmanase alfa en litt lavere sannsynlighet for å progrediere til en verre helsetilstand enn for pasienter i BSC-armen. Legemiddelverket har ikke brukt ressurser på å rette opp dette i modellen.

Likeledes er alle effektparametere i modellen basert på intervjuer med kliniske eksperter utført av Chiesi. Dette medfører så stor usikkerhet i analysen at modellresultatene mangler kredibilitet. Små endringer i noen parametere vil kunne påvirke resultatene mye. For flere av modellantakelsene, er de anvendte parameterverdiene mer i favør av velmanase alfa enn det som fremkom i intervjuene med kliniske eksperter utført av Chiesi. Eksempelvis bruker Chiesi en nyttegevinst på 0,1 av å stå på behandling med velmanase alfa versus 0,05 fra intervjuene. For andelen som slutter på behandling med velmanase alfa, bruker Chiesi en årlig rate på 10 % fra år 2. I intervjuene anga klinikerne 5-10 %. Stopp av behandling etter første året er også meget usikkert. Denne raten er hentet fra responder-analysen basert på rhLAMAN-05 (2/15 pasienter; 13,3 %). Denne analysen sier ingenting om pasienter slutter på behandling eller ikke, men opplyser om andelen som ikke ble klassifisert som respondere (slik de ble definert av Chiesi), se kapittel 3.4.12.1 for nærmere omtale av responder-analysen. Det er plausibelt at pasienter som opplever en stabilisering av sykdommen vil fortsette med behandlingen. I tillegg teller Chiesi andelen pasienter som slutter på behandling med velmanase alfa etter det første året to ganger ved å legge inn 2 rater (10 og 13,3 %). Dette rettes opp i Legemiddelverkets hovedanalyse. Alle disse endringene i Legemiddelverkets analyse vil gi en høyere IKER.

Når det gjelder inndelingen av pasientpopulasjon i mindre subpopulasjoner, er dette ikke godt begrunnet av Chiesi. Chiesi argumenterer for at den norske populasjonen faller inn under ungdomspopulasjonen. Chiesi antar 4 pasienter i Norge. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, kjenner til 10 – 12 pasienter. Det som skiller subpopulasjonene i modellen er mindre forskjeller i startdistribusjonen mellom helsetilstandene WU og WWA og i overgangssannsynlighetene mellom helsetilstandene. Disse gir mindre

utslag på effektsiden. Den store forskjellen kommer på kostnadssiden, da barnepopulasjonen har en betydelig lavere legemiddelkostnad siden velmanase alfa doseres etter kroppsvekt. Vektdistribusjonen som er benyttet i modellen må anses som konservativt og det er sannsynlig at norsk pasientpopulasjon vil ha en høyere vekt.

Legemiddelverket godtar ikke den innsendte helseøkonomiske modellen. På grunn av manglende sammenheng mellom effektparametere i modellen og kliniske utfall, framstår resultatene fra modellen som lite troverdige. Dette skyldes den store usikkerheten som følger av manglende direkte bruk av kliniske data til fordel for bruk av antagelser/klinikerestimater i modellen. For å belyse kostnadseffektiviteten for velmanase alfa, har Legemiddelverket likevel gjort en eksplorativ analyse og vil presentere resultater fra denne.

4.1.1 Analyseperspektiv

Modellen har et begrenset samfunnsperspektiv der det inkluderes direkte medisinske kostnader i forbindelse med sykdommen og behandlingen samt tid brukt til omsorg fra pårørende. Produktivitetstap er ikke inkludert. Både helseutfall og kostnader er diskontert med 4 %. Tidshorisonten er et livstidsperspektiv.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet er i samsvar med Legemiddelverkets retningslinjer for innsendelse av dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler.

Legemiddelverket godtar det innsendte analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Innsendt dokumentasjon

Chiesi har for hver helsetilstand tilknyttet en del kostnader basert på tilbakemeldinger fra klinikere. De direkte kostnadene beskriver behandling med BSC og består av:

- Behandling/monitorering av et tverrfaglig behandlingstilbud (fysioterapeut, fastlege, ortoped, øyelege og andre spesialister).
- Store og små kirurgiske inngrep.
- Behandling av alvorlige infeksjoner.
- Pleie- og omsorgskostnader (enten av pårørende eller helsepersonell).
- Ventilasjonskostnader
- Transportkostnader

Se appendiks 1 for en oversikt over alle kostnadsposter som er inkludert. Under vises total kostnader per helsetilstand (Tabell 8). Disse er hovedsakelig basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase,

Normaltariffen og DRG² for norske sykehus. Unntakene er alvorlige infeksjoner (kostnader fra UK) og ventilasjonskostnader hentet fra Noyes et al. (20). Antall timer pasientene trenger pleie- og omsorg i de ulike helsetilstandene er hentet fra Hendrikz et al. (21).

Tabell 8 Kostnader (BSC) per syklus per helsetilstand. Kilde: Chiesi

Patient type	WU	WWA	WC	SI	WU + Slnf	WWA + Slnf	WC + Slnf	SI + Slnf	SES
Paediatric	31 967	34 623	30 187	14 785	133 749	133 330	133 946	134 345	505 260
Adult	31 967	34 623	30 187	14 785	166 475	166 056	166 672	167 071	395 304

For intervensjonsarmen, kommer i tillegg kostnadene for behandling med velmanase alfa (administrasjons- og legemiddelkostnader), se Tabell 9. Årskostnaden er basert på kroppsvekt fra UK-WHO population weight-data.

Tabell 9 Administrasjons- og legemiddelkostnader (maks AUP u/mva), inkludert svinn. Kilde: Chiesi.

Velmanase alfa per hetteglass (10 mg)	9 825,20
Velmanase alfa årskostnad	3 383 025
Administrasjon årskostnad	70 5470

Videre antar Chiesi at pasientene som behandles med velmanase alfa får flere år i de beste helsetilstandene og en 50 % reduksjon i kostnadene knyttet til alvorlige infeksjoner, større kirurgiske inngrep og ventilasjonskostnader.

Legemiddelverkets vurdering

De presenterte kostnadspostene synes relevante. Legemiddelverket kan imidlertid ikke utelukke at andre relevante kostnader også burde vært inkludert som følge av det brede spekteret av symptomer/følgetilstander for denne pasientgruppen.

Det problematiske ved den innsendte dokumentasjonen, er mangelen på kliniske data som støtter opp under firmaets mange antakelser. Mange av kostnadene som ligger inne i modellen synes å mangle kliniske data og også bekreftelse fra kliniske eksperter. Eksempelvis er det modellert en effekt av behandling med velmanase alfa i form av et redusert behov for ventilasjonsstøtte. Chiesi skriver selv

² Diagnoserelaterte grupper (DRG) er et pasientklassifiseringssystem hvor sykehusopphold eller polikliniske konsultasjoner i somatiske institusjoner klassifiseres i grupper som er medisinsk meningsfulle og ressursmessig tilnærmet homogene. For mer utfyllende informasjon, se:

<https://helsedirektoratet.no/finansieringsordninger/innsatsstyrt-finansiering-isf-og-drg-systemet/drg-systemet#om-drg-systemet>

følgende i forbindelse med estimering av reduksjon i forekomst av ventilasjonsstøtte: *"This reduction in infections will impact the level of medical intervention a patient may need (Chiesi, 2017a), which could include the use of ventilators in the case of respiratory infections."* På denne bakgrunn modelleres det en reduksjon (50 %) i bruk av ventilasjonsstøtte hos pasienter som behandles med velmanase alfa. Etter Legemiddelverkets vurdering er det usikkert om denne kostnadsbesparelsen er reell og det er også svært vanskelig å validere størrelsen på denne kostnaden. Norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med har uttrykt at denne effektstørrelsen er for stor. Dette eksempelet representerer et problem som går igjen i de andre kostnadspostene.

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadspostene, men kan ikke validere om størrelsen på disse representerer norsk klinisk praksis. Dette har sammenheng med at kostnadene for intervensjonsarmen avhenger av effektstørrelsen til velmanase alfa, som er meget usikker. Legemiddelverket har derfor heller ikke gått grundig inn i hver enkelt kostnadspost for å validere enhetskostnadene, da resultatene uansett blir svært usikre. Når det gjelder legemiddelkostnader, har Legemiddelverket oppdaget en feil i modellen som underestimerer antall hetteglass per behandling. Dette rettes opp i Legemiddelverkets analyser. Det er høyst usikkert om kroppsvekt basert på UK WHO weight distribution er representativ for norsk pasientpopulasjon, jf. kapittel 3.1. Kroppsvekt kan gi stort utslag for kostnadene for intervensjonsarmen.

4.2 RESULTATER

Legemiddelverket presiserer at resultatene som presenteres i dette kapittelet ikke er troverdige, jf. Legemiddelverkets vurdering og konklusjon i kapittel 2.2. Alle resultater som presenteres er beregnet med AUP ekskludert mva. med mindre noe annet er oppgitt.

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Hovedanalysen gjelder ungdomspopulasjonen (12 -17 år) og nyttetap for pårørende er inkludert.

Tabell 10: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Velmanase alfa + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader	27 943 524	9 693 777	18 249 746
Totale QALYs	8,35	6,34	2,00
Totale QALYs inkl. pårørende	7,91	5,92	2,00
Totale leveår	15,28	13,61	1,67
Merkostnad per vunnet QALY			9 102 536
Merkostnad per vunnet QALYs inkl. pårørende			9 146 773
Merkostnad per vunnet leveår			10 905 372

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har ikke godkjent effektestimaterne som inngår i innsendt modell. Det kan derfor ikke beregnes en pålitelig IKER. For å belyse kostnadseffektiviteten for velmanase alfa, har Legemiddelverket likevel gjort en eksplorativ analyse. Forutsetningene er som i søkers analyse bortsett fra følgende:

- Nyttevektene knyttet til de primære helsetilstandene endres fra UK MPS Society survey til rhLAMAN-studieprogrammet.
- «On-treatment utility» endres fra 0,1 til 0,05 i henhold til observasjoner fra rhLAMAN-10.
- Andelen som slutter på velmanase alfa etter første året rettes for dobbelttelling og endres fra 13,3 til 10 %.
- Alder for overføring fra barne- til voksenoppfølging i helsetjenesten endres fra 17 til 18 år.
- Antall hetteglass per behandling rettes til korrekt antall.
- Oppdatert maks AUP for velmanase alfa.

Det presiseres at dette er et meget konservativt anslag da Legemiddelverket mener at IKER kan være høyere enn dette. De fleste estimatene for effekt av velmanase alfa er ikke endret i Legemiddelverkets analyse. Disse estimatene er svært usikre, og framstår som optimistiske gitt den beskjedne effekten som er vist i kliniske studier. I kapittel 4.2.3 presenteres enveis-scenarioanalyser. Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår.

	Velmanase alfa + BSC	BSC	Differanse
Totale kostnader	31 725 293	9 689 572	22 035 721
Totale QALYs	6,83	5,28	1,55
Totale QALYs inkl. pårørende	6,40	4,85	1,54
Totale leveår	15,44	13,61	1,83
Merkostnad per vunnet QALY			14 197 089
Merkostnad per vunnet QALY inkl. pårørende			14 285 624
Merkostnad per vunnet leveår			12 034 442

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Tabell 12 Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at IKER er følsom for flere av effektparameterne i modellen, samt legemiddelkostnad. Legemiddelkostnad, nyttevekter og andelen som avslutter behandling med velmanase alfa hvert år betyr mest for modellresultatene (tar utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse, merkostnad per vunnet QALY inkl. pårørende: NOK 14 285 624).

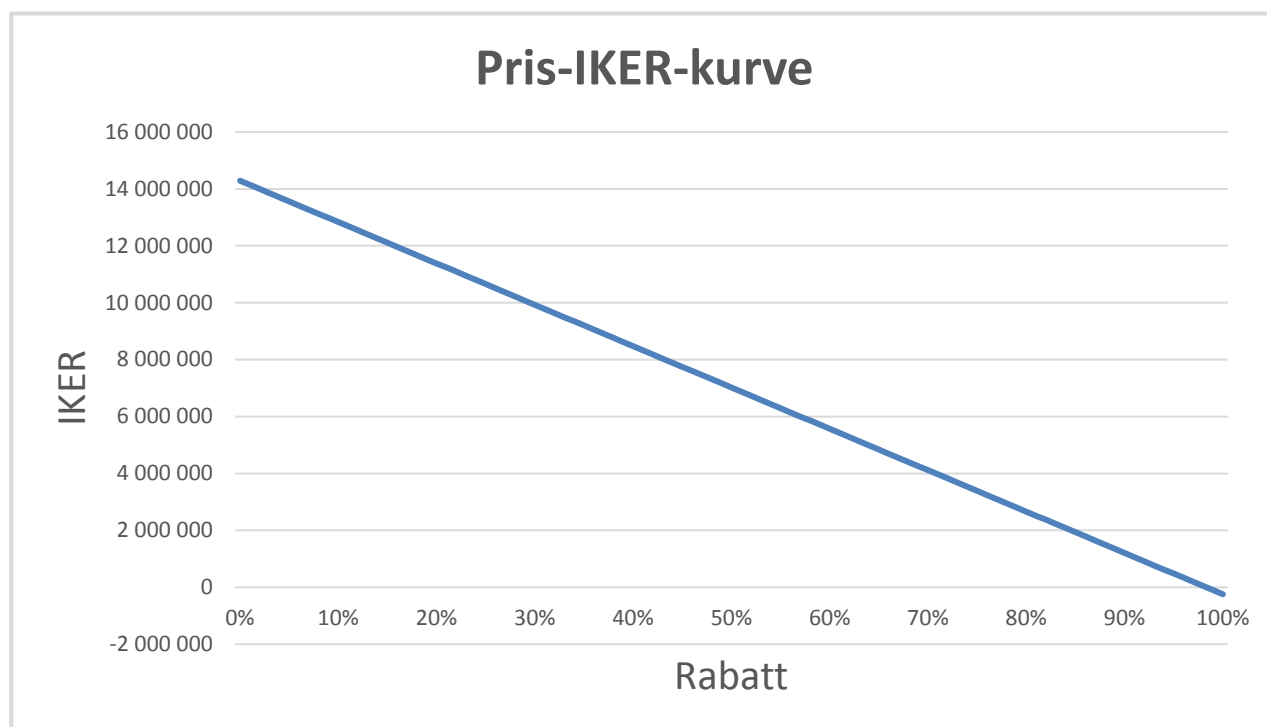
Tabell 12 Enveis sensitivitetsanalyser

#	Scenario	IKER
1	Økt behov for pleie- og omsorg:	
	- WC og SI økes til 24 timer - WWA økes til 12 timer; WC og SI økes til 24 timer	14 283 547 14 355 128
2	Endring av effekt av velmanase alfa på forekomst av alvorlig infeksjon ³ :	
	- 0 % - 100 %	13 826 853 14 808 757
3	Forbedring til en bedre helsetilstand fra år 3 og resten av modellens tidshorizont endres fra 2,5 til 0 %	16 267 829
4	Avslutter aktiv behandling årlig, endres fra 10 til 5 %	16 898 897
5	Kilde til nyttevekter endres fra rhLAMAN til UK MPS Society survey	11 487 944
6	«On-treatment utility» endres fra 0,05 til 0.	18 027 545
7	Gj.snittlig kroppsvekt opp 20 %	16 720 826
8	Legemiddelkostnaden for velmanase alfa, prisreduksjon i %:	
	- 50 % - 75 %	7 019 492 3 386 425
9	Endrer populasjonen fra ungdom (12 – 17 år) til:	
	- Barn (6 – 11 år) - Voksne (≥18 år)	11 087 520 14 196 429

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer:

³ 0 % betyr at velmanase alfa ikke har noen bedre effekt enn komparator; 100 % betyr at velmanase alfa forebygger alle alvorlige infeksjoner.

Figur 4: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra Legemiddelverkets basecase.



4.3 LEGEMIDDELVERKETTS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av velmanase alfa står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Innsendt dokumentasjon og helseøkonomisk modell gir ikke grunnlag for troverdige resultater. Legemiddelverket har likevel gjort en eksplorativ analyse for å belyse kostnadseffektiviteten av velmanase alfa. I denne analysen, med dagens legemiddelpriser (maks AUP u/mva.) er merkostnad for velmanase alfa, sammenlignet med BSC, om lag 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og om lag 12 millioner NOK per vunnet leveår.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår, både i analysen til Chiesi og i analysen til Legemiddelverket, ligger langt høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

Det er stor usikkerhet knyttet til alle effektparameterne som benyttes i modellen, da ingen av parameterne kommer fra de kliniske studiene, men er utledet fra intervjuer med et fåtalls klinikere hovedsakelig fra UK. Legemiddelverket har prøvd å bekrefte enkelte parametere i modellen med norske kliniske eksperter. Svar og anslag fra norske klinikere er ikke entydige og dette forsterker usikkerheten i modellen.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Det er svært usikre tall for insidens og prevalens av alfa-mannosidose i Norge. Norske klinikere har anslått at det per i dag er ca. 6 – 12 pasienter i Norge som lever med sykdommen. I følge Chiesi er det fire pasienter som er aktuelle for behandling i Norge. Det er mulig at dette tallet er basert på et utvalg av pasientene som har diagnosen mild til moderat sykdom, og at det utelater pasienter med mer langt kommen sykdom. Tallet på 4 behandlingsaktuelle pasienter støttes også av én norsk kliniker, mens en annen kliniker mener at alle med sykdommen bør få tilgang til legemiddelet. Legemiddelverket har derfor valgt å se på to scenarier; ett der 4 pasienter behandles og ett der et maksimalt antall på 12 behandles. Usikkerheten i antall behandlingsaktuelle pasienter skaper et behov for nasjonale start -og stoppkriterier. Dette er ikke vurdert av Legemiddelverket, men bør utarbeides av kliniske eksperter.

Det bemerkes at scenarioet med 12 behandlingsaktuelle pasienter i Norge kan være en overestimering da det er lite trolig at alle pasientene i Norge faller inn under indikasjonene for bruk av velmanase alfa. Noen av de norske pasientene vil trolig ha alvorlig sykdom og dermed falle utenfor indikasjonen som krever mild til moderat sykdom.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Lamzede (velmanase alfa) i de første fem årene er presentert i tabell 13. Dersom Lamzede (velmanase alfa) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 14. Ettersom det ikke finnes noen annen legemiddelbehandling som fortrenses ved innføring av velmanase alfa er det ikke oppført noe konkurrerende legemiddel.

Tabell 13: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med velmanase alfa over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

Scenario 1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lamzede (velmanase alfa)	4	4	4	4	4

Scenario 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lamzede (velmanase alfa)	12	12	12	12	12

Tabell 14: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med velmanase alfa den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Lamzede (velmanase alfa)	0	0	0	0	0

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Velmanase alfa administreres som infusjon en gang i uken. Doseringen er 1 mg/kg. Et hetteglass velmanase alfa inneholder 10 mg og koster per 10. oktober 2018 NOK 12 252,48.

Siden velmanase alfa doseres etter vekt, vil årskostnadene for legemiddelet variere fra pasient til pasient. Barn som ikke er utvokst vil ha lavere årskostnader enn voksne. Budsjettberegningene for 4 pasienter tar utgangspunkt i en gjennomsnittsvekt på [redacted] som Chiesi har oppgitt for disse 4 spesifikke pasientene. For den maksimale populasjonen på 12 pasienter, har Legemiddelverket ikke tilgang til detaljer om vekt. Vi benytter derfor den samme gjennomsnittsvekten som for de 4 spesifikke norske pasientene. Det er imidlertid verdt å merke seg at om det er flere barn i den maksimale populasjonen på 12, vil kostnadene bli lavere og om det er flere voksne, trolig noe høyere.

5.3 BUDSJETTVERKNING AV LEGEMIDDELKOSTNADEN

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 15.

Tabell 15: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon max AUP

Scenario 1: 4 pasienter

	2019	2020	2021	2022	2023
Lamzede (velmanase alfa)	17 839 611	17 839 611	17 839 611	17 839 611	17 839 611
Lamzede (velmanase alfa) ikke anbefalt tatt i bruk	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	17 839 611	17 839 611	17 839 611	17 839 611	17 839 611

Scenario2: 12 pasienter

	2019	2020	2021	2022	2023
Lamzede (velmanase alfa)	53 518 833	53 518 833	53 518 833	53 518 833	53 518 833

Lamzede (velmanase alfa) (legemidlet vi vurderer) ikke anbefalt tatt i bruk	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	53 518 833	53 518 833	53 518 833	53 518 833	53 518 833

I budsjettberegningen har vi antatt at ingen nye pasienter starter eller at eksisterende pasienter slutter i løpet av 5-årsperioden.

Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med velmanase alfa vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 18 - 54 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

5.4 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET

Pasienter med alfa mannosidose kan ha behov for mye oppfølging fra helse- og omsorgstjenesten. Etterhvert som sykdommen utvikler seg og pasienten får et dårligere funksjonsnivå vil behovet øke. Størrelsen og varigheten på effekten av behandling med velmanase alfa er usikker, og det er derfor vanskelig å anslå hva dette kan ha å si for pleie- og omsorgsutgiftene. En positiv nytte i form av for eksempel mindre infeksjoner, mindre kirurgi og bedre fysisk funksjon gjennom livsløpet vil kunne redusere de totale helse- og omsorgskostnadene. Samtidig kan det virke som at behandling med velmanase alfa gir en midlertidig effekt i de tidlige fasene av sykdommen. Det er derfor usikkert om behandlingen vil gi besparelser på andre helse- og omsorgstjenester i et livstidsperspektiv.

Legemiddelverket mener det er svært usikkert hvordan dette vil slå ut, og vi velger derfor ikke å tallfeste dette.

6 DISKUSJON

Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at ved visse tilstander kan man godta lavere kvalitet på dokumentasjon av effekt og sikkerhet, samt en høyere betalingsvillighet. Hvilke tilstander dette gjelder, er nærmere omtalt i notat om særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand (22). Under gjengis kort de tre veiledende kriteriene for å kvalifisere til lavere dokumentasjonskrav og høyere betalingsvillighet:

1. Særskilt liten pasientgruppe:
 - a) Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
 - b) Mindre enn ca. 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 for at et legemiddel skal kunne vurderes iht. legemiddelforskriften § 14-5 tredje ledd. Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom som medfører mange tapte gode leveår (APT ca. 49 QALYs), og Legemiddelverket mener at tilstanden oppfyller kriteriene 1 og 2.

Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til kriterium 3 om forventet nytte av velmanase alfa. Kliniske studier som er utført, viser at noen pasienter kan ha nytte av legemidlet. Dette er dermed ikke et spørsmål om hvorvidt legemidlet har effekt, men usikkerheten er knyttet til *effektstørrelsen*. I utgangspunktet skal nytteverdien av legemidler som faller inn under denne særordningen være på minimum 2 QALYs over en livstidshorison.

Legemiddelverket mener det er positivt at Chiesi har laget en modell med helseøkonomisk analyse, til tross at av den underliggende effektdokumentasjonen er sparsom. Det var i denne metodevurderingen imidlertid ikke mulig å estimere en troverdig effektstørrelse, jf. kapittel 2, 3 og 4. Legemiddelverket har allikevel valgt å presentere resultater fra den innsendte modellen, dels for å belyse de store usikkerhetene knyttet til effektestimaterne og dels for å vise at selv med Chiesi sin hovedanalyse, er IKER godt over det som anses som kostnadseffektiv behandling.

Den innsendte effektdokumentasjonen var av lav kvalitet. Effekt er kun studert for pasienter med mild til moderat sykdom. Pasienter med mer langtkommen sykdom var ekskludert fra studiene. Eksisterende data viser tendenser til at effekten av velmanase alfa er størst hos pediatriske pasienter og de med lavest grad av sykdomsbelastning. Generelt var resultatene fra studiene vanskelig å tolke og overføre til klinisk praksis. På grunn av sykdommens sjeldenhet vil det imidlertid ikke være å forvente at det framkommer mer robuste kliniske data innenfor rimelig tid.

Basert på innsendt dokumentasjon er det ikke vist tilstrekkelig forventet nytte (2 QALY). Likevel mener Legemiddelverket etter en samlet helhetsvurdering, at velmanase alfa til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose, kan oppfylle det veiledende kriteriet om forventet nytte for de pasientene som har god respons.

Selv med en høyere betalingsvillighet, skal ressursbruken stå i et akseptabelt forhold til nytten. Med foreliggende dokumentasjon og helseøkonomisk modell, er det mest sannsynlig at velmanase alfa ikke er kostnadseffektivt, hensyntatt sykdommens alvorlighetsgrad.

7 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

Legemiddelverket har vurdert velmanase alfa til behandling av pasienter med ikke-nevrologiske manifestasjoner og mild til moderat alfa-mannosidose med hensyn på prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet. Vurderingen er basert på innsendt dokumentasjon og modell av Chiesi.

Alvorlighet

Alfa-mannosidose er en alvorlig sykdom som kan føre til tidlig død og stort tap av helse relatert livskvalitet. Ved beregning av alvorlighet, er gjennomsnittsalderen for denne pasientgruppen satt til 15 år. Dette tilsier et absolutt prognosetap på ca. 49 QALYs.

Klinisk effekt/helsenytte

Innsendt klinisk dokumentasjon er av lav kvalitet. Legemiddelverket mener det er sannsynliggjort at velmanase alfa har effekt hos enkelte pasienter, men effektstørrelsen og varigheten av effekten er meget usikker. For å kvantifisere helsenytte, har Chiesi brukt en ekstern kilde (UK MPS society survey), mens Legemiddelverket valgte å bruke helsenytte direkte fra rHLAMAN-studiene. I tillegg benyttes en del eksterne kilder for å estimere nyttetap for pårørende, alvorlige infeksjoner og kirurgi. Det er stor usikkerhet knyttet til alle kildene.

Kostnadseffektivitet og helseøkonomisk modell

Chiesi har sendt inn en Markov-modell for å belyse kostnadseffektiviteten til velmanase alfa. På grunn av manglende sammenheng mellom effektparametere i modellen og kliniske utfall, framstår resultatene fra modellen som lite troverdige. Det er stor usikkerhet knyttet til alle effektparametere som benyttes i modellen, da ingen av parameterne kommer fra de kliniske studiene, men er utledet fra intervjuer med et fåtalls klinikere hovedsakelig fra UK. Legemiddelverket har prøvd å bekrefte enkelte parametere i modellen med norske kliniske eksperter. Svar og anslag fra norske klinikere er ikke entydige og dette forsterker usikkerheten i modellen.

Konklusjon

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 studie data 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. Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling for alfa mannosidose. Dette taler for at det kan legges til grunn andre skjønsmessige vurderinger som verdighet, budsjettmessige konsekvenser og usikkerhet i beslutning om innføring av legemiddelet.

Med den foreliggende dokumentasjonen viser analysene at merkostnaden per vunnet kvalitetsjustert leveår ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, hensyntatt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. Dette gjelder både Legemiddelverkets analyser og Chiesi sin basecase. Legemiddelverkets scenario med dagens legemiddelpriser (maks AUP u/mva.) viser en merkostnad for Lamzede, sammenlignet med BSC på om lag 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 12 millioner NOK per vunnet leveår. Alle sensitivitets- og scenarioanalysene viser imidlertid at IKER er meget høy, og legemiddelkostnaden er den største driveren.

Statens legemiddelverk, 12-11-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Anette Grøvan
Leung Ming Yu

REFERANSER

1. EMA. Lamzede - Assessment report. 2018 25 January.
2. Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet journal of rare diseases*. 2008;3:21.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*. 1999;281(3):249-54.
4. Database A-MM. A database on mutations, genotypes and the clinical and molecular aspects of alpha-Mannosidosis [Available from: <https://apex.jupiter.no/apex/f?p=101:7:.....>].
5. EMA. Lamzede - preparatomtale. 2018.
6. Mynarek M, Tolar J, Albert M, Escolar M, Boelens J, Cowan M, et al. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(3):352.
7. Borgwardt L, Dali CI, Fogh J, Olsen KJ, Maansson J-E, Beck HC, et al. Enzyme replacement therapy for patients with alpha-mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;105(2):S21.
8. Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y, Andersen O, De Meirleir L, Dolhem P, et al. Improvement in fine and gross motor proficiency after long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha mannosidase) in alpha-mannosidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1):S29-S30.
9. Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y, Andersen O, De Meirleir L, Dolhem P, et al. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) slows disease progression in adult patients suffering from alpha-mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1):S30.
10. Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis-a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2014;12:185-91.
11. Lund AM, Borgwardt L, Amraoui Y, Andersen O, De Meirleir L, Dolhem P, et al. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) improves mobility in alpha-mannosidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1):S88-S9.
12. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, et al. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018.
13. Harnatz P, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Molecular genetics and metabolism*. 2018;124(2):152-60.
14. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S, Gil-Campos M, et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018.

15. Frambu. Mannosidose 2016 [Available from: <http://www.frambu.no/hovedmeny/diagnoser/mannosidose/medisinsk-beskrivelse/1e6be310-a2c8-4f86-9e26-b0193d8291c2>].
16. RCoPaCH. School age charts and resources [Available from: <https://www.rcpach.ac.uk/resources/uk-world-health-organisation-growth-charts-2-18-years#2-18>].
17. Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri®) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-27.
18. Acaster S, Perard R, Chauhan D, Lloyd AJ. A forgotten aspect of the NICE reference case: an observational study of the health related quality of life impact on caregivers of people with multiple sclerosis. *BMC health services research*. 2013;13(1):346.
19. Drabinski A, Williams G, Formica C. Observational evaluation of health state utilities among a cohort of sepsis patients. *Value in Health*. 2001;4(2):128-9.
20. Jane N, Christine G, Jennifer B. Resource use and service costs for ventilator-dependent children and young people in the UK. *Health & Social Care in the Community*. 2006;14(6):508-22.
21. Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L, et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet journal of rare diseases*. 2014;9(1):32.
22. Sl. Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. 2017.

APPENDIKS 1 RESSURSBRUK OG KOSTNADER

Under vises ressursbruk og kostnader som inngår i den helseøkonomiske modellen. Tabellene er hentet fra søknaden til Chiesi.

Table 17: Annual costs per treatment/patient associated with the technology in the cost-effectiveness model

Items	Value	Source
VA dose per injection	1 mg/kg	SPC 2018
Number of (once weekly) infusions per year	52	SPC 2018
Cost per vial VA (10 mg)(NOK)	9 825,20	Chiesi
Cost per mg VA (NOK)	982,52	Chiesi
Annual cost VA per kg patient (NOK)	51 091	Calculated
Annual cost VA for patient with weight 60 kg (VA)	3 065 460	Calculated
Cost per infusion (NOK)	1 352	Enhetskostnadsdatabasen ¹
Annual cost of drug administration at 52 infusions (NOK)	70 304	Calculated
Proportion of patients receiving home infusion	0%	Assumption

¹ Enhetskostnadsdatabasen reports a cost of 1 200 NOK in 2013 pricelevel. The consumer price index was used to inflate to 2018 price level, see Excel model and separate Excel file with full documentation of Norwegian data inputs.

Table 20: Type and frequency of consultations as part of BSC

Resource	Paediatric visits (annual)				Adult visits (annual)			
	WU	WWA	WC	SI	WU	WWA	WC	SI
Metabolic medicine	2	2	2	3	2	2	2	3
ENT specialist	2	1	1	1	2	1	1	1
Orthopaedic	1	1	1	0	1	1	1	0
Ophthalmologist	1	1	1	0	1	1	1	0
GP	6	4	6	8	6	4	6	8
Physiotherapy	1	3	3	3	1	3	3	3

Source: Data on file: UK key opinion leader interviews (Chiesi, 2017b).

Abbreviations: ENT, ear, nose and throat; GP, general practitioner; SI, severe immobility; WC, wheelchair dependent; WWA, walking with assistance; WU, walking unassisted.

Table 21: Unit costs of healthcare resources and surgeries

Resource	DRG point	Cost (NOK) ¹	Source
Metabolic medicine			
Paediatric – first visit	0.052	2 258	DRG 9100 Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer
Adult – first visit	0.052	2 258	DRG 9100 Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer
Paediatric – follow-up	0.052	2 258	DRG 9100 Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer
Adult – follow-up	0.052	2 258	DRG 9100 Poliklinisk konsultasjon vedr andre endokrine/ernærings-/ stoffskiftesykdommer
ENT specialist			
Paediatric – first visit	0.03	1 303	DRG 9030 Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i øre-nese-hals
Adult – first visit	0.03	1 303	DRG 9030 Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i øre-nese-hals
Paediatric – follow-up	0.03	1 303	DRG 9030 Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i øre-nese-hals
Adult – follow-up	0.03	1 303	DRG 9030 Poliklinisk konsultasjon vedr andre sykdommer i øre-nese-hals

Resource	DRG point	Cost (NOK) ¹	Source
Orthopaedic			
Paediatric – first visit	0.028	1 216	DRG 908O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i bevegelsesapparatet
Adult – first visit	0.028	1 216	DRG 908O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i bevegelsesapparatet
Paediatric – follow-up	0.028	1 216	DRG 908O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i bevegelsesapparatet
Adult – follow-up	0.028	1 216	DRG 908O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre sykdommer i bevegelsesapparatet
Ophthalmologist			
Paediatric – first visit	0.029	1 259	DRG 902O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre øyesykdommer
Adult – first visit	0.029	1 259	DRG 902O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre øyesykdommer
Paediatric – follow-up	0.029	1 259	DRG 902O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre øyesykdommer
Adult – follow-up	0.029	1 259	DRG 902O Poliklinisk konsultasjon vedrørende andre øyesykdommer
Physiotherapy			
Physio – paediatric – first visit	Na.	750	https://praxisklinikkene.no/fysioterapi
Physio – adult – first visit	Na.	750	https://praxisklinikkene.no/fysioterapi
Physio – paediatric – follow-up	Na.	750	https://praxisklinikkene.no/fysioterapi
Physio – adult – follow-up	Na.	750	https://praxisklinikkene.no/fysioterapi
GP			
GP unit cost	Na.	308	Normaltariffen 2017-2018. 2ad Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege (154 NOK * 2)
Major surgery			
Ventriculoperitoneal shunt	4.115	178 706	DRG 1D Intrakraniell cerebrospinal fluid shuntoperasjon
Cervical fusion, complex	2.277	98 886	DRG 215 B Fremre eller bakre spondylodese u/bk
Cervical fusion, very complex	4.783	207 716	DRG 214 B Fremre eller bakre spondylodese m/bk
Hip replacement	2.035	88 376	DRG 209E Innsetting av hoftelddsprotese u/bk
Knee replacement	2.095	90 982	DRG 209G Innsetting av protese i kne eller ankel
Minor surgery			
Tonsillectomy	0.282	12 247	DRG 600 Operasjoner på tonsiller og/eller adenoid vev, dagkirurgisk behandling

Resource	DRG point	Cost (NOK) ¹	Source
Carpal tunnel surgery	0.175	7 600	DRG 60 Operasjoner ved karpaltunnelsyndrom, dagkirurgisk behandling
Grommets	0.165	7 166	DRG 55P Andre mindre op på øre/nese/hals, dagkirurgisk behandling
Severe infection – cost per day			
ICU unit (paediatrics)	Na.	18 045	Conversion of UK cost by exchange rate
ICU unit (adults)	Na.	14 118	Conversion of UK cost by exchange rate
General care unit (paediatrics)	Na.	2 944	Conversion of UK cost by exchange rate
General care unit (adults)	Na.	2 944	Conversion of UK cost by exchange rate

Abbreviations: ENT, ear, nose and throat; GP, general practitioner; ICU, intensive care unit;

¹ 1 DRG score = 43.428 (ISF 2018, <https://helsedirektoratet.no/finansieringsordninger/innsatsstyrt-finansiering-isf-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk-isf-2018>)

Table 22: Personal social service caregiver costs by health state

	WU	WWA	WC	SI	Source
Proportion of care valued at average hourly wage	100%	100%	100%	100%	Assumption
Hours of care-giving / day	1.3	3.9	13.8	13.8	Hendriksz, 2014a
Caregiving cost per hour (NOK)	222				“Enhetskostnads-databasen” Average hourly wage excl. tax., 197 NOK in 2013 inflated to 2018 price level ¹
Cost / day (NOK)	289	866	3 064	3 064	Calculation
Cost / year (NOK)	105 339	316 017	1 118 214	1 118 214	Calculation

Abbreviations: PSSRU, Personal Social Services Research Unit; SI, severe immobility; WC, wheelchair dependent; WWA, walking with assistance; WU, walking unassisted.

¹ See Excel file “Norwegian data inputs for Lamzedo CUA” for price inflation.

Table 23: Ventilation costs

Ventilation type/setting	Annual cost (NOK)	Source
24-hour care ventilation – institutional	3 260 390	Noyes, 2006 ¹
24-hour care ventilation – home	2 590 434	Noyes, 2006 ¹
Overnight ventilation – institutional	867 013	Noyes, 2006 ¹
Overnight ventilation – home	867 013	Noyes, 2006 ¹
Proportion of patients at home	50%	UK KOL interview (Chiesi, 2017b) ¹
Proportion of patients in institution	50%	UK KOL interview (Chiesi, 2017b) ¹

¹ UK cost converted to NOK by exchange rate. See Excel file “Norwegian data inputs for Lamzede CUA” for details.

Table 24: Ventilation resource use and total cost by health state for BSC vs VA

Treatment	Walking unassisted	Walking with assistance	Wheelchair dependent	Severe immobility	Source
No ventilation					
BSC	100%	100%	80%	0%	UK KOL interviews (Chiesi, 2017b)
VA	100%	100%	90%	50%	
Overnight ventilation only					
BSC	0%	0%	20%	50%	UK KOL interviews (Chiesi, 2017b)
VA	0%	0%	10%	25%	
24-hour care ventilation					
BSC	0%	0%	0%	50%	UK KOL interviews (Chiesi, 2017b)
VA	0%	0%	0%	25%	
Average total ventilation cost (NOK)					
BSC	0	0	208 167	2 254 504	Calculation
VA	0	0	103 083	1 127 252	

Abbreviations: BSC, best supportive care; KOL, key opinion leader; VA, velmanase alfa.

Table 25: Transport costs related to VA treatment

Item	Value	Source
Transportation cost per visit (NOK)	494 NOK	Enhetskostnadsdatabasen, Tur retur specialist helsetjeneste, 2011 price level inflated to 2018.
Annual number of transports needed for infusions	52	Assumption
Total annual transport costs (NOK)	25 636 NOK	Assumption
Adjusted total annual transport costs (50% reduction) (NOK)	12 818 NOK	Assumption

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med støttende og symptomlindrende behandling.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen (ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose) som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilde for alder er rhLAMAN-10, n=10 pasienter i aldersgruppen 12-17 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)⁵ og Burström et al (2001)⁶. Tabell 17 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

⁴ SSB. *Dødelighetstabeller, 2017*. Tilgjengelig fra: **Feil! Hyperkoblingsreferansen er ugyldig.**

⁵ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 16: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	15
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY_{SA}	56,0
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	7,4
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	48,6

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 49 QALYs.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 17: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	68,6	0,89	36	37,5	0,85	72	10,9	0,8
1	67,9	0,89	37	36,7	0,85	73	10,3	0,8
2	67,0	0,89	38	35,8	0,85	74	9,7	0,76
3	66,1	0,89	39	35,0	0,85	75	9,2	0,76
4	65,2	0,89	40	34,2	0,85	76	8,6	0,76
5	64,3	0,89	41	33,4	0,85	77	8,1	0,76
6	63,4	0,89	42	32,5	0,85	78	7,6	0,76
7	62,6	0,89	43	31,7	0,85	79	7,1	0,76
8	61,7	0,89	44	30,9	0,85	80	6,6	0,76
9	60,8	0,89	45	30,1	0,82	81	6,1	0,76
10	59,9	0,89	46	29,3	0,82	82	5,7	0,76
11	59,0	0,89	47	28,5	0,82	83	5,2	0,76
12	58,1	0,89	48	27,8	0,82	84	4,8	0,76
13	57,2	0,89	49	27,0	0,82	85	4,4	0,76
14	56,4	0,89	50	26,2	0,82	86	4,0	0,76
15	55,5	0,89	51	25,4	0,82	87	3,7	0,76
16	54,6	0,89	52	24,7	0,82	88	3,4	0,76
17	53,7	0,89	53	23,9	0,82	89	3,1	0,72
18	52,8	0,89	54	23,2	0,82	90	2,8	0,72
19	52,0	0,89	55	22,4	0,8	91	2,5	0,72
20	51,1	0,89	56	21,7	0,8	92	2,3	0,72
21	50,2	0,87	57	20,9	0,8	93	2,1	0,72
22	49,4	0,87	58	20,2	0,8	94	1,9	0,72
23	48,5	0,87	59	19,5	0,8	95	1,7	0,72
24	47,7	0,87	60	18,8	0,8	96	1,6	0,72
25	46,8	0,87	61	18,1	0,8	97	1,4	0,72
26	46,0	0,87	62	17,4	0,8	98	1,3	0,72
27	45,1	0,87	63	16,8	0,8	99	1,2	0,72
28	44,3	0,87	64	16,1	0,8	100	1,1	0,72
29	43,4	0,87	65	15,4	0,8	101	0,9	0,72
30	42,6	0,87	66	14,7	0,8	102	0,8	0,72
31	41,7	0,87	67	14,1	0,8	103	0,8	0,72
32	40,9	0,87	68	13,4	0,8	104	0,7	0,72
33	40,0	0,87	69	12,8	0,8	105	0,4	0,72
34	39,2	0,87	70	12,2	0,8			
35	38,3	0,85	71	11,5	0,8			

APPENDIKS 3: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)
