

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):**
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av):

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Patrick Svarvar
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Chiesi Global Rare Diseases Nordics
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	+46709651035
Dato for innsending av forslag	2021-05-06

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Innføring av Lamzede® (velmanase alfa) i spesialisthelsetjenesten for behandling av alfa-mannosidose-pasienter.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Lamzede® (velmanase alfa), enzymerstatningsterapi for behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

3. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Lamzede® (velmanase alfa) er godkjent av EMA siden mars 2018, men pasienter i Norge har ennå ikke tilgang til behandling med Lamzede.

Chiesi har et pristilbud og Chiesi har utviklet en helt ny cost-effectiveness model basert på baseline- og effektdata fra Lamzede® studieprogram og nye publikasjoner, samt norske kostnader for assistanse/bemannning i bolig for alfa-mannosidospatienter.

4. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger. For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet», inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.*

Det finns idag ingen behandling i Norge, annet enn «Best Supportive Care» for de pasienter med den ultra-uvanlige sykdommen alfa-mannosidose, som ikke kunne gjennomgå en hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT). Lamzede® (velmanase alfa) er godkjent av EMA sidan mars 2018 og bør derfor gjøres tilgjengelig for alfa-mannosidospasienter i Norge.

Beslutningsforum for nye metoder besluttet (17.12.2018) å ikke innføre Lamzede®. Chiesi har nå et nytt pristilbud og har utviklet en ny cost-effectiveness model for å kunne analysere pristilbudets effekt på kostnadseffektiviteten.

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

5. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Det finnes per i dag ingen annen sykdomsmodifiserende behandling mot alfa-mannosidose. Dagens behandling består av individuelt tilpassede symptomlindrende støttebehandling, BSC.

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En ny og innovativ metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

To norske pasienter har deltatt i det kliniske utprøvningsprogrammet og, innenfor rammen for studien, blitt behandlet på en klinikk i København dit de har reist hver uke, under 8 års tid, for infusjon. Som en følge av COVID-19 har pasientene ikke kunnet reise til København og de har dessverre derfor vært uten behandling siden august 2020.

7. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr som er CE-merket*

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

Eventuelle kommentarer:

9. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

11. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Behandlingen gjelder pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose og skal utføres under tilsyn av en lege med erfaring innen håndtering av pasienter med alfa-mannosidose eller med administrasjon av andre enzymerstatningsterapier (ERT). Administrasjon av Lamzede® (velmanase alfa) skal utføres av helsepersonell med kunnskap om håndtering av ERT og medisinske nødstilfeller.

12. Hvilke aspekter er relevante for metodevurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

13. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alfa-mannosidose er en sjelden, arvelig og alvorlig stoffskiftesykdom som skyldes mangel på enzymet alfa-mannosidase. Hovedtrekkene er immunsvikt (manifestert ved tilbakevendende infeksjoner, spesielt i det første tiåret av livet), skjelett abnormalities, nedsatt hørsel, gradvis svekkelse av mentale funksjoner og tale, og ofte perioder av psykose. Motoriske funksjonsforstyrrelser inkluderer muskelsvakhet, leddmisdannelse og ataksi. Pasientene har dessuten spesielle ansiktstegn.

Den langsiktige prognosen er dårlig. En snikende, langsom progresjon av nevrologiske og skjelettrelaterte plager gjør de fleste pasienter avhengige av rullestol. Symptomer og alvorlighetsgrad varierer betydelig mellom pasienter, men ingen er fullstendig selvhjulpne.

Forventet effekt

Studier har vist at behandling med Lamzede® (velmanase alfa) gir en reduksjon av opphopning av mannoserike oligosakkarider og infeksjoner, forbedring av funksjonelle parametere (så som hørsel, bevegelse, lungefunksjon, etc.) samt forbedring av livskvalitet. Dette kan lede til en reduksjon av pasientenes behov for hjelp/assistanse, en minskning av de pårørendes byrde samt en forbedring også av deres livskvalitet. På kommunenivå kan det gi en kostnadsreduksjon for personlig assistanse, pleie og bemanning i bolig.

Sikkerhet og bivirkninger

De vanligste bivirkningene av Lamzede® (velmanase alfa) er vektøkning (18 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (9 %), diaré (12 %), hodepine (9 %), artralgi (9 %), økt appetitt (6 %) og smerter i ekstremitetene (6 %).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det vites om 4 pasienter som har behov for behandling:

- 2 pasienter som deltager i studien rhLAMANO9 (ClinicalTrials.gov Identifiser: NCT01908725)
- 2 pasienter som nettopp har blitt godkjent til medfølgende bruksprogram av Legemiddelverket.no.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

- Administrering av infusjonsbehandling 1 gang per uke per pasient.
- Kostnader for Lamzede® (velmanase alfa).
- Reduksjon av kostnader for behandling av infeksjoner og andre ikke-nevrologiske symptomer.

14. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

Adam, J., et al., Disease progression of alpha-mannosidosis and impact on patients and carers - A UK natural history survey. *Mol Genet Metab Rep*, 2019. 20: p. 100480.

Beck, M., et al., Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis*, 2013. 8: p. 88.

Borgwardt, L., 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. *J Inherit Metab Dis*, 2018. 41(6): p. 1215-1223.

Borgwardt, L., et al., Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *J Inherit Metab Dis*, 2013. 36(6): p. 1015-24.

Borgwardt, L., et al., Health Related Quality of Life, Disability, and Pain in Alpha Mannosidosis: Long-Term Data of Enzyme Replacement Therapy With Velmanase Alfa (Human Recombinant Alpha Mannosidase). *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*, 2018. 6.

EMA Lamzede: EPAR Public Assessment report https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lamzede-epar-public-assessment-report_en.pdf

EMA Summary of Product Characteristics - Lamzede. 2018; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_en.pdf

Harmatz, P., et al., Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab*, 2018. 124(2): p. 152-160.

Hendriksz, C., et al., Velmanase alfa enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis improves patient outcomes over standard of care both in terms of clinically relevant improvement and disease stabilization, in 16th Annual WORLDSymposium. 2020: Orlando, Florida, USA.

Lund, A.e.a., Effect of velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) enzyme-replacement therapy on quality of life and disease burden of patients with alpha-mannosidosis: Results from caregiver feedback, in 17th Annual WORLDSymposium. 2021.

Lund, A.e.a., Evaluation of 2 patients with alpha-mannosidosis and history of conductive hearing impairment participating in a placebo-controlled, phase 3 program receiving velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase), in 17th Annual WORLDSymposium. 2021.

Lund, A.M., et al., Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis*, 2018. 41(6): p. 1225-1233.

Malm, D., et al., The natural course and complications of alpha-mannosidosis--a retrospective and descriptive study. *J Inherit Metab Dis*, 2014. 37(1): p. 79-82.

Statens legemiddelverk, Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. Velmanase alfa (Lamzede) - til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. 2018.

15. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Marketing Authorisation Holder
 Chiesi Farmaceutici S.p.A.
 Via Palermo 26/A
 43122 Parma
 Italy

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Rentschler Biopharma SE
 Erwin-Rentschler-Strasse 21
 88471 Laupheim
 Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
 Via San Leonardo, 96
 43122 Parma
 Italia

16. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking?
 Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
 Via Palermo 26/A
 43122 Parma
 Italia

MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1258/001
 EU/1/17/1258/002
 EU/1/17/1258/003

Dato for første markedsføringstillatelse: 23/03/2018

17. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Alfa-mannosidos er en ultra-sjelden sykdom og i Norge finnes 4 pasienter som kan være aktuelle for behandling. Som ved andre lysosomale sykdommer er sykdomsforløpet progredierende og symptomene påvirker flere organer og er svært funksjonshemmende; foruten pasientenes liv og livskvalitet påvirkes dessuten de pårørendes liv og livskvalitet under hele pasientens liv. Foruten påvirkning på multiple organer er det vanlig at pasientene rammes av alvorlige infeksjoner med sykehusbehandling og iblant for tidlig død som følge. Velmanase alfa har vist god effekt på infeksjonsrelatert sykdom.

Hurtig metodvurdering 2018 og avgjørelsen i Beslutningsforum 17.12.2018 om å ikke innføre Lamzede var til stor del basert på en explorativ analyse av kostnadseffektivitet gjennomført av Legemiddelverket. Den explorativa analysen ble basert på antagelser fra kliniske eksperter (i UK) snarere enn på data fra Lamzede-studiene og LV vurderte resultatene som usikre og ikke troverdige.

Chiesi har nå utviklet en ny kostnadseffektivitetsmodell som mer baseres på data fra Lamzede-studier inklusive nye publikasjoner og data på norske alfa-mannosidosspesifikke kostnader.

Chiesi har et nytt pristilbud som sammen med en «stopping rule» analyseres i den nye modellen og resultatene peker mot at Lamzede skulle kunne innføres og dermed hjelpe pasientene.

18. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Chiesi er ansvarlig for markedsføring og salg av Lamzede.