

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av):

Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2022_099
Metodens tittel:	Alfa 1-antitrypsin (Respreeza). Vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig α 1-proteinasehemmermangel (f.eks. genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi (null, null), PiSZ

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Arbeidsutvalget i Interessegruppen LHL Alfa-1 ved Kari D. Aasheim, Knut M. Skaar, Sonia Sæther og Anne Line Engebretsen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Vi arbeider på frivillig basis i Interessegruppen LHL Alfa-1
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	lhl.alfa-1@lhl.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Alfa-1 antitrypsinmangel også kalt Alfa-1 mangel [1-12], er en arvelig og potensielt dødelig sykdom som kan føre til progressiv emfysemutvikling. Alfa-1 antitrypsin dannes i leveren og passerer over i blodbanen. Personer med Alfa-1 mangel har en genfeil som fører til feilproduksjon av Alfa-1 antitrypsin, hvilket bidrar til kjededannelse i leveren og/eller manglende passasje ut i blodbanen.

Alfa-1 antitrypsin har en spesielt viktig rolle i lungene, hvor det blant annet forhindrer elastase i å ødelegge friskt lungevev. Mangel på Alfa-1 antitrypsin i blodet fører over tid til hulldannelse i lungevevet, emfysem, som igjen forårsaker redusert gassutveksling. Som et resultat av dette, opplever Alfa-1 pasienter progredierende pusteproblemer og gjentatte luftveisinfeksjoner. På sikt begrenser alvorlige pusteproblemer deres evne til å stå i jobb, bidra i frivillighet, være fysisk aktive, dusje og stelle seg, være sosial med venner, intime med partner, og følge barn og barnebarn i hverdagens aktiviteter.

Vitenskapelige studier [1-11] som har sett på effekt av vedlikeholdsbehandling viser at ukentlig tilførsel av Alfa-1 antitrypsin trukket fra donorblod øker og opprettholder mengden av Alfa-1 antitrypsin i blodet til beskyttende nivå og bremser tap av lungevev hvor livsviktig gassutveksling foregår. Behandlingen fører i tillegg til saktere fall i lungefunksjon og redusert dødsrisiko. Videre er estimert median overlevelse betydelig høyere for de som får vedlikeholdsbehandling, sammenliknet med de som ikke får slik behandling. Behandlingen anses også som trygg og effektiv ved langtidsbruk. Endelig ser man at plutselig stans i tilgang på vedlikeholdsbehandling medfører dødsfall, flere alvorlige eksaserbasjoner, hyppige sykehusinnleggelseser, forverret livskvalitet, markante økninger i biologiske inflammasjonsmarkører og redusert anti-elastase aktivitet. Forskning konkluderer også med at tapt lungevev ikke kan gjenvinnes, og tidlig oppstart med vedlikeholdsbehandling anbefales. Se vedlagte referanser for detaljer [1-11].

Etter en vurdering av legemiddelets effekt og omkostninger i det danske Medicinrådet, fikk danske Alfa-1 pasienter dekket vedlikeholdsbehandling via det offentlige helsevesenet i 2020 [13]. Behandlingen tilbys også i USA, Tyskland og flere andre europeiske land. Norske Alfa-1 pasienter har ikke tilgang til denne medisinen. Den eneste livsforlengende behandlingen som er tilgjengelig i Norge ved langt fremskreden lungesykdom er lungetransplantasjon. Før det må Norske Alfa-1 pasienter gå i mange år med redusert livskvalitet hvor de ikke har mulighet til å bidra i jobb, samfunn og familieliv. Alfa-1 pasientene som står på transplantasjonsliste risikerer i tillegg å dø på grunn av organdonormangel.

I tillegg til emosjonelle og personlige omkostninger ved tap av livskvalitet, vil Alfa-1 pasienter generere en rekke økonomiske utgifter for primær- og spesialisthelsetjeneste. Dette i form av gjentatte legevisitter ved akutte forverringer, sykehus- og rehabiliteringsopphold, lungevolumreduksjon, lungeventiloperasjon, antibiotika, steroider, oksygenbehandling, transplantasjon og livslang behandling med immundempende medisin deretter. Fremskreden sykdom kan også innebære betydelige kostnader for samfunnet i form av sykemeldinger, uføretrygd og pleiepenger, samt utgifter til hjemmesykepleie, transport og kostbare mobilitetshjelpemidler. Dette er ikke økonomisk bæredyktig, hverken for helseforetakene eller samfunnet. Disse kostnadene kan reduseres ved å gi norske Alfa-1 pasienter tilgang på vedlikeholdsbehandling som Respreeza. Vi ber derfor Nye Metoder om å ta hensyn til slike kostnadsbesparelser i kost/nyttevurdering og prisforhandlinger.

Vedlikeholdsbehandling som Respreeza er trukket fra donorblod, og man trenger svært mange donorer for å tilføre nok antitrypsin til en person. Dette gjør at medisinen blir kostbar. Det foregår mange lovende studier som sikter mot å behandle eller kurere Alfa-1 mangel [14, 15]. Inntil disse legemidlene blir tilgjengelige, må norske Alfa-1 pasienter holdes i live med det eneste bæredyktige alternativet: vedlikeholdsbehandling. Vi ber derfor om at Nye Metoder aksepterer en høyere kostnad for behandling av Alfa-1 mangel, inntil rimeligere alternativer blir utprøvd og godkjent gjennom kliniske forsøk.

Alfa-1 mangel regnes ifølge Orphanet som en sjelden sykdom. Det er krevende å forske på sjeldne sykdommer, med mangel på studiedeltakere og forskningsregistre. Videre er det uetisk å holde Alfa-1 pasienter med progredierende emfysem på placebo, i lengre randomiserte kontrollerte studier.

Før Nye Metoder nå tar en svært viktig beslutning som vedrører norske Alfa-1 pasienters livskvalitet og levetid, ber vi om at dere leser samtlige artikler i vedlagte referanseliste, tar hensyn til at studiene er gjennomført med de utfordringer som kommer med forskning på sjeldne sykdommer, og aksepterer en noe mindre evidensbase enn hva man kan forlange ved mer utbredte sykdommer.

LHL uttalte på sitt landsmøte i 2021 et krav om at norske Alfa-1 pasienter skal ha rett til livsforlengende vedlikeholdsbehandling [16 s. 40]. Nye Metoder skal ifølge Nasjonal strategi for sjeldne diagnoser understøtte likeverdig og rask tilgang til ny behandling [17]. Norske Alfa-1 pasienter ønsker pust nok til å stå lenge i jobb, bidra i frivillighet, være sosiale med venner, løpe i skogen, danse, gå topturer, spille fotball med sine barn, bevare sin livskvalitet, forlenge sin levetid og se sine barn og barnebarn vokse opp. Vi håper at Nye Metoder vil bidra til at dette nå kan bli en realitet.

Referanser

- 1: McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, et al. (2020). Consequences of abrupt cessation of alpha (1)-antitrypsin replacement therapy. *N Engl J Med*, 382, 1478–80.
- 2: Ellis P, Holm K, Choate R, et al. Comparison of outcomes in augmentation naïve and augmented patients with alpha-1 antitrypsin deficiency related lung disease. Presented at the European Respiratory Society; Madrid, Spain 2019.
- 3: McElvaney, N. G., Burdon, J., Holmes, M., et al. (2017). RAPID Extension Trial Group Long-term efficacy and safety of α 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α 1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The Lancet. Respiratory medicine*, 5(1), 51–60.
- 4: Chapman KR, Burdon JG, Piitulainen E, et al. (2015). Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 386, 360–8.
- 5: Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. (2010). Therapeutic efficacy of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir Res*, 11, 136.
- 6: Wencker M, Fuhrmann B, Banik N, Konietzko N, (2001). Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen. Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. *Chest*, 119, 737–44.
- 7: Hubbard, R. C., & Crystal, R. G. (1988). Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *The American journal of medicine*, 84(6A), 52–62.
- 8: Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* (1998),158, 49–59.
- 9: Seersholm N, Wencker M, Banik N, et al. (1997). Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J*, 10, 2260–63.

10: Wencker, M., Banik, N., Buhl, R., Seidel, R., & Konietzko, N. (1998). Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *The European respiratory journal*, 11(2), 428–433.

11: Wewers MD, Casolaro MA, Sellers SE, et al. (1987). Replacement therapy for alpha 1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N Engl J Med*, 316, 1055–62.

12: McCarthy C, Reeves EP, McElvaney NG. (2016). The Role of Neutrophils in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Ann Am Thorac Soc.*, 13 Suppl 4, 297-S304.

13: Medicinrådets anbefalinger vedrørende human alfa-1-antitrypsin som mulig standardbehandling til pasienter med alvorlig alfa-1-antitrypsinmangel. (2020)

14: Rahagh. F. F (2021). Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: what’s down the road? *Ther Adv Chronic Dis*, 12, 77–90.

15: Kliniske studier på Alfa-1: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Alpha+1-Antitrypsin+Deficiency&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=m&age_v=&gndr=&type=&rslt=

16: LHL uttalelse landsmøte: <https://www.lhl.no/globalassets/brosjyrer/styringsdok/protokoll-landsmote-2021.pdf>

17: Nasjonal strategi for sjeldne sykdommer (2021): <https://www.regjeringen.no/contentassets/1bc4b02a80c04553ba6d95170aa0a272/no/pdfs/i-1209-b-strategi-for-sjeldne-diagnoser.pdf>

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

*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.

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag:

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:

Hvor er eventuelt metoden i bruk:

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Beskriv kortfattet:

Personer med alvorlig Alfa-1 Antitrypsinmangel som har utviklet emfysem, uavhengig av FEV1 og genotype.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

En tilsvarende vedlikeholdsbehandling, kalt Prolastina, markedsføres i Norge av legemiddelfirmaet Grifols. Som Respreeza tilbys den dessverre ikke på blå resept i Norge.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Pasienter som får vedlikeholdsbehandling, vil få erstattet manglende Alfa-1 antitrypsin i blodet. Dette vil hindre neutrofil elastase fra å ødelegge lungevevet og det vil bevare lungetetthet/bremse emfysemutviklingen. Det er per i dag ingen medisinsk behandling tilgjengelig for norske Alfa-1 pasienter som kan oppnå slike resultater. Lungetetthet og destruktive lungeprosesser relatert til Alfa-1 mangel kan måles ved lungetetthetsvurdering via CT-scan, biomarkører, lungefunksjonstester, eksaserbasjonshyppighet mm.

Vedlikeholdsbehandling vil bidra til at Alfa-1 pasienter får sterkt forøket livslengde og redusert sykdomsbyrde, slik at de kan stå lengre i arbeid og være en mindre økonomisk belastning for samfunn og helsevesen. Dette kan måles i kostnadsbesparelserapporter utarbeidet av samfunnsøkonomer.

Alfa-1 pasienter som mottar vedlikeholdsbehandling vil kunne bidra i frivillighet, delta i familieaktiviteter og sosiale relasjoner hvilket bidrar til å opprettholde en god livskvalitet. Dette kan måles via kvalitativ forskning.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

10. Andre kommentarer

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Beskriv kortfattet: Alle fire i arbeidsutvalget Interessegruppen LHL Alfa-1 er selv Alfa-1 pasienter og vil ha nytte av Respreeza. Kari D. Aasheim har på invitasjon fra Alfa-1 Danmark fortalt sin pasienthistorie på CSL Behring sin Nordiske samling i Stockholm 2022. Dette som privatperson for å sikre at pasientstemmen skal bli hørt hos legemiddelprodusenter. Oppdraget ble honorert med 5000 NOK. Arbeidsutvalget og Kari D. Aasheim understreker at vi ikke på noen måte er i et lojalitetsforhold overfor produsenter av vedlikeholdsterapi. Vi er, og vil til enhver tid være i dialog med andre legemiddelprodusenter som forsker frem bremsende og kurativ behandling for Alfa-1, for å sikre at norske Alfa-1 pasienter får tilgang til legemidler som kan gi normal livslengde og redusert sykdomsbyrde.