
VELMANASE ALFA (LAMZEDE)

PATIENTER MED
ALFA-MANNOSIDOSE

Opsummering

Baggrund

Velmanase alfa (Lamzede) er som enzymerstatningsbehandling indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Ca. 3 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med velmanase alfa (Lamzede) til følgende population:

- P1: Patienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af velmanase alfa (Lamzede) sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er velmanase alfa (Lamzede) forbundet med meromkostninger per patient på ca. 2.795.416 kr. sammenlignet med behandling med SOC.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med velmanase alfa (Lamzede) til at være 8,16 mio. kr. år 1 og efterfølgende år, sammenlignet med SOC.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med velmanase alfa (Lamzede) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives udelukkende af lægemiddelomkostningerne til velmanase alfa (Lamzede).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
EMA	European Medicines Agency

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
<hr/>	
1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af alfa-mannosidose	6
1.3.1 Nuværende behandling af alfa-mannosidose	6
1.3.2 Behandling med velmanase alfa (Lamzedo)	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7
<hr/>	
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	9
<hr/>	
3 Resultater	10
3.1 Ansøgers hovedanalyse	10
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	10
<hr/>	
4 Budgetkonsekvenser	11
4.1 Ansøgers estimater	11
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	11
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	11
<hr/>	
5 Diskussion	12
Referencer	13

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Chiesi Farmaceutici S.p.A
Handelsnavn:	Lamzede
Generisk navn:	Velmanase alfa
Indikation:	Velmanase alfa (Lamzede) er som enzymerstatningsbehandling indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose
ATC-kode:	A16AB15

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	05-04-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	09-04-2018
Endelig rapport færdig:	18-05-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	39 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Velmanase alfa (Lamzede) er som enzymerstatningsbehandling indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Ca. 3 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Chiesi (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af velmanase alfa (Lamzede) og har den 09.04 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af velmanase alfa (Lamzede) som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af velmanase alfa (Lamzede) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med velmanase alfa (Lamzede) med SOC, tilsvarende placebo.

1.2 Patientpopulation

Alfa-mannosidose er en sjælden medfødt sygdom. I Danmark kendes seks patienter med alfa-mannosidose, hvoraf tre patienter har sygdommen i mild til moderat grad. Estimatet er et øjebliksbillede, da identifikationen af en ny familie med alfa-mannosidose kan påvirke antallet.

Alfa-mannosidose er specifikt forårsaget af nedsat α -mannosidaseaktivitet. Svigt i enzymfunktionen medfører en gradvis ophobning af glykoproteiner, hvilket fører til celleskader og -død og forårsager både fysiske og mentale skader. Det kliniske udtryk omfatter udviklingshæmning i varierende grad fra indlæringsproblemer til mental retardering, hørenedsættelse, grove ansigtstræk, skeletforandringer, muskuloskeletale symptomer, ophobning af væske i hjerne, uklare hornhinder, forstørret lever og milt samt perioder med psykose. Infektioner er hyppigt forekommende pga. udtalt immundefekt hos patienterne.(1)

1.3 Behandling af alfa-mannosidose

1.3.1 Nuværende behandling af alfa-mannosidose

Der er til dato ingen tilgængelig medicinsk behandling af alfa-mannosidose. Patienterne tilbydes 'best supportive care' med det formål at øge livskvaliteten samt symptomlindre. Symptombehandlingen indebærer f.eks. fysioterapi, dræn af øre, behandling af infektioner og hydrocephalus (ophobning af hjernevæske), socialpædagogisk intervention samt anskaffelse af hjælpemidler såsom kørestol og høreapparat. Behandlingen vil variere med hensyn til funktionsbillede, almindelig helbredtstilstand samt alder. Der er således ikke nogen standardbehandling.(1)

Behandlingen af patienter med alfa-mannosidose varetages på Rigshospitalets Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CMS), der har landsfunktion.(1)

1.3.2 Behandling med velmanase alfa (Lamzede)

Indikation

Velmanase alfa (Lamzede) er indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose.

Virkningsmekanisme

Velmanase alfa er en rekombinant form af humant alfa-mannosidase. Aminosyresekvensen for det monomere protein er identisk med det naturligt forekommende humane enzym, alfa-mannosidase.(2)

Dosering

Anbefalede dosis af velmanase alfa (Lamzede) er 1 mg /kg legemsvægt, administreret en gang ugentligt intravenøst.

Komparator:

Nuværende behandling (SOC), tilsvarende placebo.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med velmanase alfa (Lamzede) til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose sammenlignet med SOC:

- Patienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med velmanase alfa (Lamzede) med behandling med SOC.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i nævnte population.

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder, og inkluderer udelukkende omkostninger forbundet med anskaffelse af velmanase alfa (Lamzede) og administration. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med SOC, da ansøger vurderer at disse omkostninger ubetydelige for det endelige resultat. Tilgangen må betragtes som en konservativ tilgang.

Ansøger har estimeret den totale dosis for velmanase alfa (Lamzede) på baggrund af de nuværende patienters kropsvægt.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget forenklet, men Amgros vurderer at tilgangen er acceptabel, da omkostningerne udelukkende drives af omkostningerne forbundet med velmanase alfa (Lamzede). Som ansøger har angivet, bevirker den valgte konservative tilgang at omkostningerne til SOC formentlig underestimeres, hvilket dog ikke forventes at have signifikant påvirkning på meromkostningerne.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. Lægemiddelomkostninger og hospitalsomkostninger.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse og administration af velmanase alfa (Lamzede).

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer derfor, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tabel 1: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Styrke	Pakning	Pris
------	--------	---------	------

Velmanase alfa (Lamzede)	10 mg	1 stk.	8.725,00
--------------------------	-------	--------	----------

Dosering

Ansøger anvender i modellen anbefalede dosis jævnfør produktresumeeet (1 mg/mg) og nuværende patienters vægt. Ansøger har medtaget spild i analysen.

Behandling med velmanase alfa (Lamzede) består af 1 mg pr. kg hver uge.

Tabel 2: Dosering over 12 måneder for ansøgers analyse

	Vægt	Antal hætteglas	Pris pr. hætteglas	Omkostning pr. uge	Omkostning pr. år
Patient 1	75,00	8,00	8.725,00	69.800,00	3.629.600,00
Patient 2	70,00	7,00	8.725,00	61.075,00	3.175.900,00
Patient 3	25,00	3,00	8.725,00	26.175,00	1.361.100,00

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer stemmer overens med doserne, specificeret i produktresumeeet. Amgros vurderer, at den valgte tilgang giver et rimeligt estimat for dosering af de pågældende patienter.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger forbundet med administration. Ansøger estimerer, at den ugentlige administration er forbundet med en omkostning på 1.3983,00 kr., baseret på den inkrementelle omkostning for en IV infusion sammenlignet med oral administration deriveret fra Amgros' afrapportering for Tofacitinib, som værdisættes til 922 kr. Herudover antager ansøger at et ambulatoriebesøg værdisættes til halvdelen af de førnævnte 922 kr. Alt i alt 1.383 kr. pr ugentlig administration, resulterende i en omkostning over 12 måneder på 72.000 kr.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang ikke er korrekt. Amgros vurderer at ambulante DAGS-takster giver et mere korrekt estimat for omkostningerne forbundet med administration, og har derfor korrigeret analysen med 2017 DAGS-taksten DG30F - Endokrinologi, sjældne sygdomme, som takseres til 1.408 kr. efter diskontering. Den årlige omkostning forbundet med administration af velmanasa alfa (Lamzede) bliver derefter 73.216 kr.

Tværasektorielle omkostninger

Ansøger har ikke inkluderet tværasektorielle omkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøger tilgang.

Patientomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøger tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimerer, der er forbundet med størst usikkerhed, og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog udelukkende af lægemiddelprisen, hvorfor Amgros accepterer at ansøger ikke har udarbejdet følsomhedsanalyser.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Amgros vurderer, at analysen er rimeligt opbygget og værdisætning af ressourceforbrug er sket i tråd med Amgros' vejledninger. Ansøgers indsendte estimater for ressourceforbruget vurderer Amgros repræsenterer ressourceforbruget indenfor protokollens tidshorisont. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Ændring af værdisætningen for administration af velmanase alfa (Lamzede)

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med velmanase alfa (Lamzede) sammenlignet med behandling med SOC er på 2.795.416 kr. over 12 måneder.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 3: Behandlingsomkostninger efter 12 måneder, kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Velmanase alfa (Lamzede)	Lægemiddel (AIP)	2.722.200
	Ydelser på hospital	73.216
	I alt	2.795.416
SOC	Lægemiddel (AIP)	0
	Ydelser på hospital	0
	I alt	0
Inkrementel omkostning		<u>2.795.416</u>

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med velmanase alfa (Lamzede) pr. år med udgangspunkt i nuværende patienter, som estimerer at ca. 3 patienter kandiderer til velmanase alfa (Lamzede) behandling. Ansøger antager, at alle patienterne modtager kontinuerlig behandling.

Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med velmanase alfa (Lamzede), hvis velmanase alfa (Lamzede) anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med velmanase alfa (Lamzede), hvis velmanase alfa (Lamzede) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Sammenlignet med SOC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med velmanase alfa (Lamzede) til at være 8,16 mio. kr. år 1, og efterfølgende år.

Overstående estimater for budgetkonsekvenser skal tolkes med forsigtighed, da den ene patient på 25 kg forventes at stige i vægt, som følge af naturlig vækst.

Tabel 4: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 12 måneder

År 1	
Anbefaling	8,16
Anbefales ikke	0
Forskel	8,16

5 DISKUSSION

Behandling med velmanase alfa (Lamzede) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for velmanase alfa (Lamzede). Hospitalsomkostninger en meget lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af velmanase alfa til behandling af alfa-mannosidose. 2018;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/7032/protokol-10-velmanase-alfa-alfa-mannosidose.pdf>
2. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Lamzede. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

