

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	11-12-2023

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyne) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).

Bakgrunn for saken

Den 22.03.2021 ga Bestillerforum oppdrag om en kostnad-nyttevurdering (C) av avalglukosidase alfa. Sanofi kom i desember 2021 med innspill om at oppdraget burde endres til en forenklet metodevurdering (løp A) med alglukosidase alfa (Myozyme) som sammenligningsalternativ. Bestillerforum besluttet 14.02.2022 å opprettholde oppdraget gitt 22.03.2021, og skriver: *Dagens behandling, alglucosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert. Prisen er høy, og det er lite trolig at alglucosidase alfa er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling. Alglucosidase alfa kan derfor ikke godtas som eneste komparator i analysen.*

Legemiddelverket mottok dokumentasjon 03.11.2023 til metodevurdering av avalglukosidase alfa. Sanofi har valgt alglukosidase alfa (Myozyme) som komparator i innsendt dokumentasjon, og har levert en kostnadsminimeringsanalyse av avalglukosidase alfa vs. alglukosidase alfa.

Innsendt dokumentasjon er dermed ikke i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum (se over), og heller ikke med Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. I Legemiddelverkets [retningslinjer](#) står:

If NoMA has not previously established the cost-effectiveness of a chosen comparator, an analysis against that comparator alone will, in most cases, not be sufficient to demonstrate cost-effectiveness of the intervention. An additional analysis should then always be provided against placebo, best supportive care, or an alternative that can reasonably be assumed cost-effective. If the comparator has been considered as established practice for an extended time, has documented efficacy for the population relevant to the STA, and has low associated costs, it may be accepted as the only comparator in the analysis.

Legemiddelverket har ikke metodevurdert alglukosidase alfa tidligere. Alglukosidase alfa har vært brukt i norsk klinisk praksis over en lengre periode, men kostnaden er ikke lav. I innsendt dokumentasjon har Sanofi beregnet at årlig kostnad (legemiddel + administrasjon) for alglukosidase alfa er 1,8 millioner NOK for en pasient som veier 30 kg og 4 millioner NOK for en pasient som veier 70 kg.

Legemiddelverket vurderer at Sanofi ikke har levert egnet dokumentasjonsgrunnlag, og har informert Sanofi om at vi vil utarbeide dette notatet til Bestillerforum.

Legemiddelverket har oppsummert tilgjengelig dokumentasjon om avalglukosidase alfa til behandling av pasienter med Pompes sykdom.

Handelsnavn	Nexviadyne												
Virkestoff	Avalglukosidase alfa												
ATC-kode.	A16AB22												
Legemiddelfirma	Sanofi												
Aktuell indikasjon	Langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).												
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen												
MT	24-06-2022 (EMA). Markedsført i Norge 01-07-2023												
Virkningsmekanisme	ERT. Avalglukosidase alfa er en kopi av det naturlige enzymet syre-alfaglukosidase som mangler ved Pompes sykdom.												
Dosering og administrasjonsmåte	Anbefalt dose er 20 mg/kg én gang annenhver uke. Hos pasienter med infantil Pompes sykdom (IOPD) kan dosen økes til 40 mg/kg annenhver uke. Administreres som intravenøs infusjon over 4 – 7 timer. Hjemmeinfusjon kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene godt.												
Sykdom	Pompes sykdom er en sjelden, arvelig, nevromuskulær sykdom som skyldes mangel på enzymet syre-alfaglukosidase, som normalt bryter ned glykogen i cellene. Når dette enzymet mangler eller ikke viser tilstrekkelig aktivitet, vil glykogen hoppe opp og over tid skade cellenes normale funksjon. Sykdommen kjennetegnes av gradvis svekkelse i muskulatur, og mest uttalt er svikt i skjelett- og respirasjonsmuskulatur, som ubehandlet kan gi økende funksjonshemming inkludert avhengighet av rullestol og pusteassistanse, og risiko for prematur død grunnet respirasjonssvikt. Sykdomsforløpet er imidlertid svært varierende. Pompes sykdom deles inn i to hovedgrupper; spedbarnsform (infantile-onset Pompe disease, IOPD) og voksen form (late-onset Pompe disease, LOPD). Det antas at det er færre enn 10 personer i Norge med sykdommen.												
Dagens behandling	<p>Pompes sykdom kan behandles med enzymerstatningsterapi (ERT). Behandlingen er livslang. Følgende ERT har MT (ingen er metodevurdert):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Legemiddel</th> <th>Firma</th> <th>Nye metoder</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alglukosidase alfa (Myozyme)</td> <td>Sanofi</td> <td>ID2022_064</td> </tr> <tr> <td>Avalglukosidase alfa (Nexviodyne)</td> <td>Sanofi</td> <td>ID2021_043</td> </tr> <tr> <td>Cipaglukosidase alfa (Pombility)</td> <td>Amicus</td> <td>ID2022_074</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alglukosidase alfa fikk MT i 2006, og er tatt i bruk hos norske pasienter via ordningen med individuell stønad på blå resept slik det ble praktisert for legemidler som kom på markedet før 2018. Finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene fra 01-02-2019. Omsetningen var ca. 16 millioner NOK i 2022 ifølge tall fra Farmalogg. Alglukosidase alfa har ikke vært metodevurdert, og Bestillerforum har gitt Sanofi frist til 1. april 2024 til å levere dokumentasjon til metodevurdering.</p> <p>Avalglukosidase alfa (markedsført) og cipaglukosidase alfa (ikke markedsført) er ikke tatt i bruk hos norske pasienter.</p>	Legemiddel	Firma	Nye metoder	Alglukosidase alfa (Myozyme)	Sanofi	ID2022_064	Avalglukosidase alfa (Nexviodyne)	Sanofi	ID2021_043	Cipaglukosidase alfa (Pombility)	Amicus	ID2022_074
Legemiddel	Firma	Nye metoder											
Alglukosidase alfa (Myozyme)	Sanofi	ID2022_064											
Avalglukosidase alfa (Nexviodyne)	Sanofi	ID2021_043											
Cipaglukosidase alfa (Pombility)	Amicus	ID2022_074											
Klinisk effekt	<p>Hovedstudiene som lå til grunn for MT av avalglukosidase alfa er COMET hos pasienter med LOPD og mini-COMET hos pasienter med IOPD.</p> <p>COMET er en randomisert, multisenter, dobbeltblindet studie som sammenlignet avalglukosidase alfa (n=51) med alglukosidase alfa (n=49)</p>												

	<p>hos pasienter med LOPD som ikke hadde fått ERT tidligere. Det primære endepunktet var endring i forsert vitalkapasitet (FVC %) fra baseline til 12 måneder (uke 49). Resultatet var en økning på 2,9 % for pasienter behandlet med avalglukosidase alfa, og på 0,5 % for pasienter behandlet med alglukosidase alfa. Endringen var ikke statistisk signifikant. Avalglukosidase alfa var non-inferior (ikke dårligere enn) versus alglukosidase alfa.</p> <p>Mini-COMET inkluderte 22 pasienter med IOPD som viste enten klinisk tilbakegang (kohort 1 og 2) eller suboptimal respons (kohort 3) under behandling med alglukosidase alfa. Kohort 1 og 2 fikk behandling med hhv. 20 mg/kg eller 40 mg/kg avalglukosidase alfa annenhver uke i 25 uker, mens kohort 3 fikk 40 mg/kg avalglukosidase alfa annenhver uke eller alglukosidase alfa (tidligere dosering videreført) i 25 uker. Det primære formålet var å evaluere sikkerhet og toleranse. Deskriptive resultater for sekundære effektendepunkter viser positive trender (stabilisering eller forbedring) ved behandling med avalglukosidase alfa. Studiedesign, få pasienter, kort oppfølgingstid og heterogen studiepopulasjon gjør IOPD-dataene usikre.</p> <p>CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) i EMA har konkludert med at avalglukosidase alfa, som er en modifisert versjon av alglukosidase alfa, ikke kan anses som et nytt virkestoff. Det er ifølge CHMP ikke tilstrekkelig forskjell i effekt og bivirkninger mellom disse.</p>
Bivirkninger	<p>De vanligste bivirkningene er overfølsomhetsreaksjoner (44 %) og infusjonsrelaterte reaksjoner (26 %). Andre hyppig rapporterte bivirkninger (> 5 %) er kløe, utslett, hodepine, urticaria, fatigue, kvalme og frysninger. Anafylaksi ble rapportert hos 1,4 % av pasientene.</p>
Kostnader	<p>Maks AUP inkl. mva.: 14 696,60 NOK per hetteglass, 100 mg</p> <p>Ved dosering 20 mg/kg annenhver uke, er årlig legemiddelkostnad (maks AUP eks. mva.) for avalglukosidase alfa 1,7 millioner NOK for en pasient som veier 30 kg og 4 millioner NOK for en pasient som veier 70 kg. Administrasjonskostnader for intravenøs infusjon kommer i tillegg. Behandlingen er livslang.</p> <p>Hos pasienter med IOPD kan dosen økes til 40 mg/kg annenhver uke. Dette vil doble kostnadene. For alglukosidase alfa er en slik doseøkning ikke en del av preparatomtalen.</p>
Merknader	<p>Avalglukosidase alfa er metodevurdert i noen andre land, bl.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medicinrådet i Danmark: «Medicinrådet anbefaler ikke avalglucosidase alfa til behandling af stofskiftesygdommen 'sent debuterende Pompes sygdom' (LOPD). Denne variant af sygdommen viser sig hos børn ældre end 12 måneder og fører til nedsat muskelkraft og lungefunktion. Medicinrådet vurderer, at der ikke er betydelig forskel mellem effekten af avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa, hvad angår opretholdelse af patienternes lungefunktion. Samtidig er omkostningerne for de to behandlinger på samme niveau. Medicinrådet vurderer dog, at behandlingerne er prissat urimeligt højt, og derfor anbefaler Medicinrådet ikke avalglucosidase alfa som standardbehandling.» • NICE i England: "Avalglucosidase alfa (AVAL) is recommended, within its

	marketing authorisation, as an option for treating Pompe disease in babies, children, young people and adults, only if the company provides AVAL according to the commercial arrangement.”
Kilder	Preparatomtale EPAR Medisinsk beskrivelse av Pompes sykdom - Frambu

Anbefaling til Bestillerforum

Dokumentasjonen Sanofi har levert til Legemiddelverket er ikke i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum. Det er behov for en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner ERT ved Pompes sykdom med standard støttebehandling for å vurdere hvilket prisnivå for ERT-ene som gjør at kostnadene står i et rimelig forhold til nytten og sykdommens alvorlighet. Prisen er høy for både avalglukosidase alfa og alglukosidase alfa, og med dagens prisnivå er de sannsynligvis ikke kostnadseffektive sammenlignet med standard støttebehandling.

Effekt og bivirkninger er tilsvarende for avalglukosidase alfa og alglukosidase alfa. Sanofi er leverandør av begge disse legemidlene. Alglukosidase alfa fikk MT i 2006, og patentet vil utløpe først for denne. Avalglucosidase alfa er markedsført, men foreløpig ikke tatt i bruk i Norge.

Legemiddelverket anbefaler at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2021_043, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 08.12.2023

Anette Grøvan
Enhetsleder

Kirsti Hjelme
Faglig ansvarlig