

## Utlåtande Vimizim<sup>®</sup> (elosulfase alfa)

### Sammanfattning

Mukopolysackarider är komplexa glykosaminoglykaner som ingår i kroppens olika vävnader. Medfödda brister eller mutationer i generna för de lysosomala enzymer som erfordras för katabolism av glykosaminoglykaner (GAG) leder till upplagringsjukdom - mukopolysackaridos.

Morquio A syndromet (mukopolysackaridos typ IVA) orsakas av medfödd brist på enzymet galaktos-6-sulfatas vilket leder till en lysosomal upplagringsjukdom som orsakar skador på vävnader och organ. Symptomen domineras av påverkan på skelett och komplikationer från nervsystemet.

Variationerna mellan lindriga och svåra former av sjukdomen är stora varför bedömningar behöver göras på individuell nivå. På gruppnivå har TLV bedömt tillståndets svårighetsgrad som medelhög till hög.

I Sverige har sex barn med sjukdomen fötts under en 20-årsperiod. Uppskattningsvis finns sjukdomen hos cirka en person per miljon invånare i landet. I Region Skåne finns två patienter.

Vimizim (elosulfase alfa) är ett syntetiskt framställt ersättningsenzym som kan ges intravenöst och som motverkar sjukdomens progredierande naturförlopp.

TLV har gjort en utvärdering av det vetenskapliga underlaget för terapin och en hälsoekonomisk bedömning. På grundval an den har NLT lämnat en rekommendation till landstingen att avstå från att använda Vimizim, på grund av en mycket hög behandlingstkostnad i relation till patientnyttan.

### Projekt (namn)

Behandling vid mukopolysackaridos typ IVA (Morquio A syndromet) med Vimizim (elosulfase alfa)

#### Frågeställare

Johan Lundgren, sektionschef, sektionen för neurologi, allergologi, CF, lungmedicin, VO Barnmedicin, SUS. [Johan.Lundgren@skane.se](mailto:Johan.Lundgren@skane.se); 0746-222614

## Bakgrund alt. Beskrivning

<i>Beskrivning</i> Morquio A syndromet tillhör gruppen mukopolysackaridoser (som är en del av de lysosomala sjukdomarna). Sjukdomen beror på mutationer i en gen som kodar för ett lysosomalt enzym (GALNS) med följd att patienten inte kan bryta ner en grupp glykosaminoglykaner vilka då ackumuleras i cellerna vilket leder till organskador. Beroende på vilken population som studeras är incidensen 1/76,000-640,000 levande födda. I Sverige finns för närvarande ca 10 patienter. Sjukdomen karakteriseras av progredierande symptom från många organ inkluderande utbredda skelett- och ledabnormiteter, som ofta kräver omfattande ortopedisk kirurgi. Icke skelettala manifestationer ses inom de oftalmologiska, auditoriska, digestiva, kardiovaskulära, och respiratoriska systemen medan centrala nervsystemet är intakt avseende kognitiv förmåga. Morquio A syndromet påverkar i stor omfattning hälsorelaterad "Quality of life" (HR-QOL), uthållighet, muskulär funktion, rörelseförmåga och är oftast associerad med svåra ledsmärtor, trötthet och tidigt beroende av rullstol. Hittills har ingen annan terapi för sjukdomen funnits än symtomatisk och verksamheten önskar nu implementera Vimizim, som är en ersättning för det saknade enzymet, i behandlingsarsenalen eftersom det godkänts av läkemedelsverket
<i>Berörda verksamheter</i> VO Barnmedicin, Lund, SUS
<i>Verksamhetschef (-er)</i> Katarina Johnsson
<i>Ort</i> Lund
<i>Datum</i> 2015-04-30

## Aktuell sjukdom och vård

<i>Aktuell patientgrupp/ sjukdom/ tillstånd och dess svårighetsgrad</i> Patienter med mukopolysackaridos typ IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA)
<i>Prevalens och incidens</i> I Sverige har sex barn med sjukdomen fötts under en 20-årsperiod. Uppskattningsvis finns sjukdomen hos cirka en person per miljon invånare i landet. I Region Skåne finns två patienter.
<i>Nuvarande handläggning, utredning och behandlingsrutin för den aktuella patientgruppen</i> Symtomatisk behandling i högspecialiserad vård
<i>Antal patienter per år som utreds/behandlas med nuvarande behandlingsrutin?</i> Två i Region Skåne
<i>Vårdkedja</i> Beroende av aktuella symptom.
<i>Faktiska väntetider</i> Inga

## Införande av ny metod/intervention/teknologi

<i>Metod/intervention/ teknologi</i> Behandling intravenöst 1 ggr/v med 2 mg/kg Vimizim® (elosulfase alfa) som är rekombinant framställt enzym.
<i>Potentiellt värde</i> Förbättrad uthållighet mätt som längre gångsträcka ("6 minutes walk test"), ev bättre lungkapacitet (nattlig andningsregistrering, spirometri). Förbättrad biokemi (keratansulfatnivåer i urin). Eventuellt minskad hjärtpåverkan (ekokardiografiskt mått av ejektionsfraktion)
<i>Nyckelord</i> Vimizim, Morquios disease, elosulfas alfa

## Fokuserad fråga och PICO

### Fokuserad fråga

Ger behandling med Vimizim förbättringar i patientens sjukdom jämfört med standardbehandling med bästa möjliga omvårdnad

### Definition

<b>P</b>	Patienter med mukopolysackaridos typ IVA
<b>I</b>	Vimizim®
<b>C</b>	Standardbehandling
<b>O</b>	Sjukdomsförlopp, systemiska manifestationerna av MPS IVA inom till exempel uthållighet, lungfunktion, tillväxthastighet och rörlighet

## Kunskapsläge

### Sammanfattning av kunskapsläget

TLV har gjort en bedömning av kunskapsunderlaget (2014).

Säkerhet och effekt av Vimizim utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas 3-studie av 176 patienter för ett 2 mg/kg veckoprogram. Det primära effektmåttet var förändring av 6-minuters gångtest efter 24 veckors behandling. Den promenerade sträckan under 6 minuter var signifikant längre i Vimizimgruppen än i placebogruppen; 22.5 m (KI95, 4.0 – 40.9, p=0,0174). Uppföljningsstudier har visat att förbättringarna uppehållits i upp till 156 veckor.

De flesta biverkningarna var infektionsrelaterade (IR) och förekom hos  $\geq 10\%$  av patienterna som behandlades med Vimizim. Biverkningarna var i allmänhet milda eller måttliga.

TLVs bedömning är att Vimizim i kliniska studier har visat på effekt gentemot placebo när det gäller förbättring i 6MTW. Det finns dock inga studier som beskriver hur mycket Vimizim påverkar patientens livskvalitet som helhet.

Evidensvärde enligt GRADE ej värderat

### Pågående studier

Ej undersökt

### Rekommendation från myndigheter eller sakkunniga organisationer

NLT-gruppen (2015): Rådet rekommenderar landstingen att avstå från att använda elosulfas alfa (Vimizim), på grund av en mycket hög behandlingskostnad i relation till nyttan.

## Etik

### Etiska risker

Finns det etiska risker som påverkar..

principen om "att göra gott"?

ja  nej

principen om "att inte skada"?

ja  nej

principen om "rättvisa"?

ja  nej

patientens människovärde eller autonomi?

ja  nej

patientens fysiska, personliga eller moraliska integritet?

ja  nej

undanträngningseffekter för andra patienter eller grupper?

ja  nej

resurstillgång och kräver nya prioriteringar?

ja  nej

### Etiska överväganden

Verksamheten bejaktar att behandlingen per patient är mycket kostsam, men att då patientunderlaget i RS endast utgörs av 2 patienter bedömer de att den potentiella nyttan klart överväga kostnaderna.

## Organisation

<i>Interaktioner</i> Ingen påverkan på resurser för personal eller lokaler
<i>Tidsaspekter</i> Kan införas utan fördröjning efter beslut
<i>Exklusivitet</i> Bör förbehållas användning inom högspecialiserad vård på SUS.
<i>Beslut</i> Förvaltningschefsbeslut krävs

## Ekonomi

<i>Aktuell ekonomi</i> Ingen täckning finns i nuvarande läkemedelsbudget
<i>Förväntad ekonomi</i> Ökad läkemedelskostnad > 5 miljoner/ år
<i>Ekonomiskt utrymme</i> Saknas
<i>Hälsoekonomiska analyser</i> TLV har gjort en bedömning av kostnaden för behandling med Vimizim. Eftersom doseringen baseras på patientens kroppsvikt har detta stor påverkan på kostnaden för behandlingen. För en patient som väger under 25 kg blir kostnaden omkring 3 800 000 kr per år. Om patienten väger mer och behöver två doser, blir kostnaden cirka 7 800 000 kr per år. Något försök att beräkna kostnaden per QALY eller vunnet levnadsår har inte gjorts.

## Mål - uppdrag

<i>Mål – uppdrag</i> Behandling av dessa patienter ingår i uppdraget för högspecialiserad vård.
--

## Kunskapsluckor, FoU

<i>Identifierade kunskapsluckor</i> Behandling med ersättningsenzymer för medfödda sjukdomar är ett ungt forskningsområde. Kunskapsluckor finns även om den nu aktuella terapin.
<i>FoU projekt</i> Ej initierat

## Publikationsöversikt – Appendix 1

<i>Söktermer</i> mukopolysackaridos typ IVA, Morquio A-syndrom, Vimizim, elosulfase alfa																											
<i>Sökta källor</i> PubMed, EMBASE, NICE, CRD, Cochrane library																											
<i>Sökstrategi</i> (Vimizim OR elosulfase alfa) AND (mukopolysackaridos OR Morquio A-syndrom)																											
<i>Publikationsöversikt 5 år till år 20xx</i>																											
<table border="1"><thead><tr><th>Publication type</th><th>Total</th></tr></thead><tbody><tr><td>HTA reports</td><td></td></tr><tr><td>Systematic reviews</td><td></td></tr><tr><td>Meta-analysis</td><td></td></tr><tr><td>Reviews other</td><td>1</td></tr><tr><td>Guidelines</td><td></td></tr><tr><td>RCT's</td><td>1</td></tr><tr><td>Observational studies</td><td></td></tr><tr><td>Controlled cohort studies</td><td></td></tr><tr><td>Case controlled studies</td><td></td></tr><tr><td>Cross-observational studies</td><td></td></tr><tr><td>Cross-sectional studies</td><td></td></tr><tr><td>Other publications</td><td>4</td></tr></tbody></table>	Publication type	Total	HTA reports		Systematic reviews		Meta-analysis		Reviews other	1	Guidelines		RCT's	1	Observational studies		Controlled cohort studies		Case controlled studies		Cross-observational studies		Cross-sectional studies		Other publications	4	
Publication type	Total																										
HTA reports																											
Systematic reviews																											
Meta-analysis																											
Reviews other	1																										
Guidelines																											
RCT's	1																										
Observational studies																											
Controlled cohort studies																											
Case controlled studies																											
Cross-observational studies																											
Cross-sectional studies																											
Other publications	4																										
<i>Kontaktperson bibliotek</i> ML																											

### Referenser

1. TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Vimizim vid Morquios sjukdom. Underlag för beslut i landstingen. 2015;
2. NT-rådet, Sveriges Kommuner och Landsting. Yttrande till landstingen gällande elosulfas alfa (Vimizim) vid mukopolysackaridos typ IVA.
3. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Mengel E, Guffon N, Valayannopoulos V, et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2015 Feb;114(2):178–85.
4. STRIVE Investigators, Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR, Harmatz P, Hughes D, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2014 Nov;37(6):979–90.
5. Lyseng-Williamson KA. Elosulfase Alfa: A Review of Its Use in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A Syndrome). *BioDrugs*. 2014 Oct;28(5):465–75.
6. Socialstyrelsen. Morquios sjukdom [Internet]. 2013. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser>