

# Underlag för beslut i landstingen

# Vimizim (elosulfas alfa)

Intravenös infusion

## **Utvärderad indikation**

Vimizim är avsett för Morquios sjukdom som är en ämnesomsättningssjukdom. Symtomen vid Morquios sjukdom domineras av påverkan på skelettet och komplikationer från nervsystemet.

*Skrivning enligt produktresumén:* Vimizim är avsett för behandling av patienter i alla åldrar med mukopolysackaridos typ IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA)

# Klinikläkemedelsprojektet

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag av regeringen att i form av en försöksverksamhet genomföra hälsoekonomiska bedömningar av utvalda läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för uppdraget kommer TLV *inte* att fatta några beslut, utan ta fram hälsoekonomiska kunskapsunderlag.

NT-rådet (Nya Terapier) initierar vilka läkemedel som ska bedömas i klinikläkemedelsuppdraget och ger rekommendationer till landstingen baserat på det hälso-ekonomiska kunskapsunderlaget.

Uppdraget ingår som en del av den nationella läkemedelstrategin för att utveckla en långsiktigt hållbar prissättnings-, prioriterings- och finansieringsmodell för samtliga läkemedel.

Under utredningens gång har TLV inhämtat synpunkter från Läkemedelsverket, SBU och Socialstyrelsen. Synpunkter från myndigheterna har arbetats in i texten i kunskapsunderlaget.

Det hälsoekonomiska kunskapsunderlaget är framtaget i enlighet med TLV:s allmänna råd och andra hälsoekonomiskt etablerade metoder.



Sofia Wallström  
Generaldirektör

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Laila Straubergs (medicinsk utredare), Ingrid Tredal (hälsoekonom)

Företag: BioMarina Europé AB

Diarienummer: 4711/2014

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 7, 4 trappor, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

- Morquios sjukdom är en ämnesomsättningssjukdom
- Vimizim (elosulfas alfa) ges som en intravenös infusion till patienter i alla åldrar med mukopolysackaridos typ IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA). Vimizim tillhör en grupp läkemedel som kallas enzymsubstitutionsbehandlingar.
- På gruppnivå bedömer TLV att svårighetsgraden vid morquios sjukdom som medelhög till hög då tillståndet är livslångt men rent fysiologiskt inte kan anses som varken bagatellartat eller livshotande.
- TLV bedömer att bästa möjliga omvårdnad är det relevanta jämförelsealternativet. Bästa möjliga omvårdnad utgår från patientens symtom och behov vilket kan därför skilja sig från patient till patient.
- I kliniska studierna för Vimizim bedömdes effekterna av behandlingen på de systemiska manifestationerna av MPS IVA inom till exempel uthållighet, lungfunktion, tillväxthastighet och rörlighet, samt urin KS<sup>1</sup>. Resultatet visar en signifikant förbättring i 6MTW<sup>2</sup> testet för de patienter som fick Vimizim varje vecka i 24 veckor. Ytterligare uppföljningsstudier har visat att patienter som fick elosulfas alfa 2 mg/kg varje vecka, upprätthållit initial förbättring i uthållighet och varaktig minskning av urin KS i upp till 156 veckor. De flesta biverkningarna i kliniska prövningar var infektionsrelaterade.
- Viktiga faktorer gällande kostnadseffektiviteten är priset på Vimizim samt svårighetsgraden som måste sättas i relation mot läkemedlets effekt.
- Dosen för Vimizim baseras på patientens kroppsvikt vilket har stor påverkan på kostnaden för Vimizim. Kostnaden beräknas bli cirka 3 800 000 kronor per år för en patient som väger under 25 kilo. Väger patienten mer och behöver två doser blir kostnaden cirka 7 800 000 kronor.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

---

<sup>1</sup> Keratan sulfat

<sup>2</sup> 6 minuters gångtest

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>1</b>
2.1	Morquios sjukdom.....	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
<b>3</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>4</b>
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	4
3.2	Budgetpåverkan.....	5
<b>4</b>	<b>Den etiska plattformen.....</b>	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>6</b>

# 1 Bakgrund

---

NLT-gruppen har nominerat läkemedlet till klinikläkemedelsuppdraget efter en förfrågan från vården som önskar en rekommendation om användning av preparatet.

## 2 Medicinskt underlag

---

*Merparten av hela det medicinska underlaget inklusive sammanfattningarna av de kliniska studierna är hämtade i sin helhet från företagets produktresumé och Socialstyrelsens hemsida. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/morquiossjukdom>*

### 2.1 Morquios sjukdom

Morquios sjukdom är en ämnesomsättningssjukdom. Den ingår i gruppen MPS-sjukdomar. MPS står för mukopolysackarider, komplexa kolhydrater som ingår i kroppens olika vävnader. Morquios sjukdom finns i två former. Typ A orsakas av brist på enzymet galaktos 6-sulfatas och typ B av brist på enzymet beta-galaktosidas. Enzymbristen leder till att kroppens mukopolysackarider inte bryts ner normalt utan ansamlas i cellerna och skadar olika vävnader och organ. Sjukdomen är ärftlig. Båda föräldrarna måste vara anlagsbärare. Risken att få ett barn med sjukdomen är då 25 procent.

Symtomen vid Morquios sjukdom domineras av påverkan på skelettet och komplikationer från nervsystemet. Det förekommer stora variationer mellan lindriga och svåra former av Morquios sjukdom. Den intellektuella utvecklingen är normal. Barnen verkar till en början friska, men från 1-3 års ålder börjar förändringar och utebliven längdtillväxt med kort bål och kort hals. Höftlederna är dåligt utvecklade och lederna överrörliga på grund av slappa ledband. Svaga ledband i nacken kan ge risk för livshotande förskjutningar mellan kotorna. Vid svåra former av sjukdomen behövs ibland rullstol. Även hjärtats funktion kan påverkas. Nedsatt hörsel är vanligt, liksom synnedsättning på grund av grumlingar i hornhinnan. Livslängden vid de svåraste formerna har ökat under senare år, sedan stabiliserande operationer i nackkotpelaren började göras. Personer med svår form kan leva upp till yngre medelåldern och längre, ibland upp i 70årsåldern. Den intellektuella utvecklingen är normal vid Morquios sjukdom.

Diagnosen ställs med urin- och blodprov. DNA-baserad diagnostik är möjlig. Det finns ingen botande behandling vid Morquios sjukdom. Det saknade enzymet har framställts på konstlad väg och läkemedelsstudier pågår.

I Sverige har sex barn med sjukdomen fötts under en 20-årsperiod. Uppskattningsvis finns sjukdomen hos cirka en person per miljon invånare i landet, vilket innebär ett knappt tiotal personer. (1)

### 2.2 Läkemedlet

Vimizim (elosulfas alfa) ges som en intravenös infusion till patienter i alla åldrar med mukopolysackaridos typ IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA). Vimizim tillhör en grupp läkemedel som kallas enzymsubstitutionsbehandlingar.

#### 2.2.1 Indikation

Vimizim är avsett för behandling av patienter i alla åldrar med mukopolysackaridos typ IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA).

## 2.2.2 Verkningsmekanism

Mukopolysackaridoser innefattar en grupp lysosomala upplagringsjukdomar som orsakas av bristen på specifika lysosomala enzymer som erfordras för katabolismen av glykosaminoglykaner (GAG). MPS IVA kännetecknas av frånvaro eller markerad minskning av N-acetylgalaktosamin-6-sulfatas-aktivitet. Det leder till utbredd cell-, vävnads- och organsdysfunktion.

## 2.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen Vimizim är 2 mg/kg kroppsvikt administrerat en gång i veckan. Den totala infusionsvolymen ska ges under ca 4 timmar. Patienter som väger mindre än 25 kg ges en total volym på 100 ml och patienter som väger 25 kg eller mer ges en total volym på 250 ml.

På grund av risken för överkänslighet mot elosulfas alfa bör patienter få antihistaminer, med eller utan febernedsättande, 30 till 60 minuter före infusionens början

Anafylaxi och svåra allergiska reaktioner har rapporterats i kliniska studier.

## 2.3 Behandling och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det finns inga nationella riktlinjer från till exempel Socialstyrelsen eller Läkemedelsverket. Det finns heller inte vad TLV känner till några nationella rekommendationer eller vårdprogram från till exempel specialistföreningar.

Det finns ingen botande behandling vid Morquios sjukdom. De senare årens intensiva forskning har dock gjort det möjligt att framställa det saknade enzymet. Läkemedlet prövas nu i studier för att utvärdera dess effekter på olika organ och vävnader och eventuella bieffekter. Behandlingen i övrigt inriktas på att så mycket som möjligt motverka medicinska komplikationer och försöka underlätta i vardagsmiljön.

Enligt Socialstyrelsen bör alla med Morquios sjukdom få hjälp av ett medicinskt specialistteam med särskild kunskap om sjukdomen. I teamet behövs hjärt-, lung-, neurolog- och ortopedspecialist, liksom hörselläkare och ögonläkare. Teamet ger också råd om lämplig behandling. Det är viktigt att de olika specialisterna samarbetar kring en gemensam behandlingsplan. (1)

### 2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att det inte finns något relevant jämförelsealternativ utan patienterna ska få bästa möjliga omvårdnad för att minska komplikationer och underlätta vardagsmiljön.

Vid andra enzymsättningsterapier (ERT) för MPS (Mukopolysackaridoser) är följande läkemedel relevanta, Elapraxe för MPSII och Naglazyme för MPSVI dessa sjukdomar har liknande prevalens och svårighetsgrad och inga direkta jämförande behandlingar som standardbehandling. Aldurazyme för MPSI är mer vanlig, och har en tydlig jämförelse i form av benmärgstransplantation (BMT).

**TLV:s bedömning:** TLV håller med företaget om att bästa möjliga omvårdnad är ett relevant jämförelsealternativ. Det är dock svårt att avgöra vad som är bästa möjliga omvårdnad för patienten då symtom och behov skiljer sig från varje patient.

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

**TLV:s bedömning:** På gruppnivå bedömer TLV att svårighetsgraden vid Morquios sjukdom som medelhög till hög då tillståndet är livslångt och påverkar flera olika organ däribland skelettet. Personer med svår form kan leva upp till yngre medelåldern och längre, ibland upp i 70-årsåldern. Det är även sannolikt att det finns personer med lindriga former av sjukdomen som inte diagnostiserats. Därtill är det medicinska behovet väldigt stort.

Svårighetsgraden på individnivå och subgruppnivå kan variera

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

### 2.4.1 Kliniska studier

#### Metod

I kliniska studierna för Vimizim bedömdes effekterna av behandlingen på de systemiska manifestationerna av MPS IVA i olika områden inklusive uthållighet, lungfunktion, tillväxthastighet och rörlighet, samt urin keratan sulfat(KS).

Totalt rekryterades 235 patienter med MPS IVA och exponerades för Vimizim i sex kliniska studier. Säkerhet och effekt av Vimizim utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas 3-studie av 176 patienter med MPS IVA, i åldrarna 5 till 57 år. Majoriteten av patienterna var kortväxta, hade nedsatt rörlighet och muskuloskeletala symtom. Patienter som kunde gå mer än 30 meter (m), men mindre än 325 meter i en 6-minuters gångtest vid baslinjen inkluderades i studien.

Patienterna fick 2 mg/kg elosulfas alfa varje vecka (n= 58) eller 2 mg/kg varannan vecka (n= 59) eller placebo (n= 59) under totalt 24 veckor. Alla patienter behandlades med antihistaminer före varje infusion. Det primära effektmåttet var förändringen från baslinjen till vecka 24 av 6-minuter gångtestet jämfört med placebo. De sekundära effektmåtten var förändringen från baslinjen till vecka 24 av 3-minuter trapptestet och urin KS-nivåerna. Totalt deltog sedan 173 patienter i en förlängningsstudie där patienterna fick 2 mg/kg elosulfas alfa varje vecka eller 2 mg/kg varannan vecka, och sedan fick samtliga 2 mg/kg varje vecka efter att resultatet från veckan 24 blivit tillgängligt.

#### Resultat

De primära och sekundära effektmåtten utvärderades vid vecka 24. Den modellerade behandlingseffekten på den promenerade sträckan under 6 minuter (6MWT), jämfört med placebo, var 22,5 m (KI95, 4,0, 40,9, p= 0,0174) för 2 mg/kg per veckoprogram. Den modellerade behandlingseffekten för antal trappor per minut (3MSCT), jämfört med placebo, var 1,1 trappor/minut (KI95, -2,1, 4,4, p= 0,4935) för 2 mg/kg per veckoprogram. Den modellerade behandlingseffekten för den procentuella förändringen i urin KS, jämfört med placebo, var -40,7 % (KI95 -49,0, -32,4, p <0,0001) för 2 mg/kg per veckoprogram. Skillnaden var störst mellan placebogruppen och den veckovisa behandlingsgruppen för alla effektmått. Resultaten från varannan vecka-programmet för promenerad sträcka på 6 minuter eller antal trappor per minut var jämförbara med placebo.(2)

Ytterligare förlängningsstudier har visat att patienter som fick elosulfas alfa 2 mg/kg varje vecka, upprätthållit initial förbättring i uthållighet och varaktig minskning av urin KS i upp till 156 veckor.

Företaget har flera pågåendestudier som troligtvis är klara inom kort och kan förstärka den kliniska effekten från Vimizim samt se hur livskvaliten påverkas.

## Biverkningar enligt produktresumén

De flesta biverkningarna i kliniska prövningar var infektions relaterade (IR), definierade som reaktioner efter påbörjad infusion och fram till slutet av dagen efter infusionen. Allvarliga IR observerades i kliniska prövningar, bland annat anafylaxi, överkänslighet och kräkningar. De vanligaste symtomen på IR (förekommer hos  $\geq 10$  % av patienterna som behandlades med Vimizim och med ytterligare  $\geq 5$  % vid jämförelse med placebo) var huvudvärk, illamående, kräkningar, feber, frossa och buksmärtor. IR var i allmänhet milda eller måttliga, och frekvensen var högre under de första 12 veckorna av behandlingen och tenderar att minska med tiden.

Enligt produktresumén fanns säkerhetsresultaten hittills för 15 patienter yngre än 5 år och de ligger i linje med resultaten som observerats hos patienter i åldern 5 till 57.

**TLV:s bedömning:** Vimizim har i kliniska studier visat på effekt gentemot placebo när det gäller förbättring i 6MTW. Det finns dock inga studier på hur mycket Vimizim påverkar patientens livskvalitet i helhet.

## 3 Hälsöekonomi

### 3.1 Kostnader och resursutnyttjande

#### 3.1.1 Kostnader för läkemedlet

Enligt företaget är ungefärlig kostnad per patient och år ca 3 895 190 kronor baserad på:

- 2mg/kg kroppsvikt administrerat
- en gång per vecka som intravenös infusion.
- Genomsnittlig vikt ca 25 kg och en förväntad följsamhet på 95 %.
- Pris per injektionsflaska 7885 kronor

De patienter som väger mer än 25 kg och behöver dubbel dos av Vimizim blir årskostnaden cirka 7 800 000 kronor per år. För patienter som behöver max dos blir årskostnaden cirka 9 738 000 kronor. Dock är den senaste beräkningen konservativ då dessa patienter oftast är småväxta och väger mindre än en fysiskt normalutvecklad person. Det finns ingen försäljningsstatistik på Vimizim då den inte har börjats säljas i Sverige ännu.

#### 3.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Vimizim injektion och alla patienter bör bevakas och vara under uppsikt under injektionstiden (cirka 4 timmar). Patienten behöver injiceras en gång per vecka vilket medför en kostnad för expertis som är med under injektionen. Denna kostnad ligger på cirka 2 320 kronor<sup>3</sup> per tillfälle. Vilket ger en kostnad per år på 27 840 kronor. På grund av risken för överkänslighet bör patienter få antihistaminer, med eller utan febernedsättande, före infusionens början vilket kostar cirka 100 kr per år

**TLV:s bedömning:** Doseringen är 2 ml per kilo kroppsvikt. För patienter som väger under 25 kg räcker en injektionsflaska för patienter som väger mer behövs fler injektionsflaskor vilket gör att kostnaderna blir mycket höga.

<sup>3</sup> Södra Regionvårdsnämnden (2014)



## 3.2 Budgetpåverkan

Dessa uppgifter är borttagna eftersom företaget inte eftergivit den sekretess som gäller enligt 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400) och bilagan till offentlighets- och sekretessförordningen (2009:641), punkt 16.

## 4 Den etiska plattformen

---

TLV:s bedömningar utgår från en etisk plattform med tre grundläggande principer: *människovärdesprincipen* - att vården ska respektera alla människors lika värde, *behovs- och solidaritetsprincipen* – att de som har de största medicinska behoven ska ha mer av vårdens resurser än andra patientgrupper samt *kostnadseffektivitetsprincipen* – att kostnaderna för att använda ett läkemedel ska vara rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter.

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

## 5 Referenser

---

1. Socialstyrelsen20150115  
<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/morquiossjukdom>
2. Hendriksz CJ, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomisedplacebo-controlled study. J Inherit Metab Dis. 2014;