

Hälsoekonomisk bedömning av Nexviadyme (avalglu- kosidas alfa)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Utvärderad indikation

Nexviadyme är indicerat för långvarig enzymsättningsterapi vid behandling av patienter med Pompes sjukdom.

Datum för beslut av underlag: 2023-03-06

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anna Westerlund (medicinsk utredare), Ines Masinovic (hälsoekonom) och Elin Borg (senior jurist).

Företag: Sanofi AB

Diarienummer: 2587/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Pompes sjukdom är en ärftlig ämnesomsättningssjukdom som beror på en nedärvd brist på enzymet surt α -glukosidas. Enzymbristen gör att kroppen inte kan bryta ned det glykogen som finns lagrat i lysosomerna. I stället ansamlas glykogenet och orsakar fortskridande skador i främst muskler, hjärta och lever. Utan sjukdomsmodifierande behandling behöver barn med svåra varianter av den infantila formen av Pompes sjukdom andningsstöd i form av respirator före sex månaders ålder och avlider inom några år till följd av hjärtsvikt.
- Nexviadyme (avalglukosidas alfa) är indicerat för långvarig enzymersättningsterapi vid behandling av patienter med Pompes sjukdom och är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Avalglukosidas alfa, den aktiva substansen i Nexviadyme, är ett rekombinant humant surt α -glukosidas (GAA). Tillförsel av en exogen källa till GAA genom avalglukosidas alfa resulterar i ökad enzymaktivitet för att bryta ner glykogen. Avalglukosidas alfa är en modifiering av alglukosidas alfa (Myozyme).
- Det saknas nationella svenska riktlinjer för behandling av Pompes sjukdom. Befintlig understödande behandling inriktas på att lindra symtomen, förebygga medicinska komplikationer och kompensera för de funktionsnedsättningar som sjukdomen leder till. Sjukdomsmodifierande enzymersättningsterapi med rekombinant humant GAA i form av Myozyme utgör aktuell läkemedelsbehandling vid Pompes sjukdom utöver understödande vård.
- Företaget anger att Myozyme utgör relevant jämförelsealternativ till Nexviadyme. TLV bedömer att Myozyme är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. Myozyme har dock inte utvärderats av TLV och det finns heller ingen rekommendation om användning från NT-rådet. Det har inte framkommit några omständigheter i övrigt som medför att Myozyme kan antas vara kostnadseffektivt. Därtill ger Myozyme upphov till en mycket hög behandlingskostnad. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att Myozyme inte kan utgöra det relevanta jämförelsealternativet till Nexviadyme.
- TLV bedömer att inget tillägg till bästa understödande vård är relevant jämförelsealternativ till Nexviadyme eftersom ett behandlingsalternativ som är både kliniskt relevant och kostnadseffektivt saknas.
- Företaget har inte kommit in med underlag där klinisk effekt av avalglukosidas alfa studerats i jämförelse med inget tillägg till bästa understödande vård trots att TLV har berett företaget möjlighet att komma in med sådant underlag. TLV kan därför inte göra en bedömning av den kliniska effekten mot relevant jämförelsealternativ.
- Företagets pris för Nexviadyme (100 mg pulver till koncentrat till injektionsvätska, lösning) är 10 558,15 kronor AUP. Den rekommenderade dosen är 20 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka, vilket motsvarar en årlig läkemedelskostnad på cirka 3,8 miljoner kronor för en patient som väger 70 kg. Till detta tillkommer en administreringskostnad per tillfälle.
- Sammantaget konstaterar TLV att det saknas förutsättningar för TLV att göra en relevant hälsoekonomisk bedömning av Nexviadyme.

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

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Pompes sjukdom	1
2.2	Läkemedlet.....	1
2.3	Behandling	2
2.4	Företagets kliniska underlag	4
3	Hälsoekonomi	5
3.1	Budgetpåverkan.....	5
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	5
5	Referenser.....	6

1 Bakgrund

Företaget har inkommit med underlag som utgörs av en kostnadsjämförelse mellan Nexviadyme (avalglukosidas alfa) och Myozyme (alglukosidas alfa), vilka i företagets analys antas ha jämförbar effekt. TLV bedömer att inget tillägg till bästa understödande vård utgör relevant jämförelsealternativ. Företaget har valt att inte inkomma med underlag för en hälsoekonomisk utvärdering av Nexviadyme jämfört med inget tillägg till bästa understödande vård. I avsaknad av sådant underlag saknas förutsättningar att göra en relevant hälsoekonomisk utvärdering av Nexviadyme. Nedan beskrivs därför endast sjukdomstillståndet, läkemedlet, behandlingsrekommendationer, TLV:s bedömning av jämförelsealternativ och i korthet det underlag företaget har kommit in med.

2 Medicinskt underlag

2.1 Pompes sjukdom

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsen [1].

Pompes sjukdom, även kallad glykogenos typ II eller surt maltasbrist, är en ärftlig ämnesomsättningssjukdom som beror på en nedärvd brist på enzymet surt maltas, även kallat surt α -glukosidas. Enzymbristen gör att kroppen inte kan bryta ned det glykogen som finns lagrat i lysosomerna. I stället ansamlas glykogenet och orsakar skada i främst muskler, hjärta och lever.

Sjukdomen kan uppträda när som helst under livet och delas in i olika former beroende på när i livet den debuterar och efter hur mycket hjärtfunktionen är påverkad. Symtomen varierar i svårighetsgrad och är allvarigare ju tidigare de debuterar. Det finns två huvudsakliga former av Pompes sjukdom:

IOPD (infantile-onset Pompe disease) med debut före ett års ålder och med hjärtpåverkan (kardiomyopati). IOPD indelas i sin tur i formerna klassisk form som har svår hjärtsjukdom och icke klassisk form med mildare hjärtsymtom.

LOPD (late-onset Pompe disease) innefattar både barn under ett års ålder utan hjärtpåverkan och alla de som insjuknar efter ett års ålder och upp till 70-årsåldern.

Beroende på graden av enzymbrist medför sjukdomen en fortskridande muskelsvaghet som även påverkar andningsmuskulaturen. I svåra IOPD-fall påverkas både hjärtat och levern. Utan sjukdomsmodifierande behandling (enzymersättningsterapi) behöver dessa barn andningsstöd i form av respirator före sex månaders ålder och avlider inom några år till följd av hjärtsvikt. De flesta personer med LOPD behöver med tiden använda rullstol.

Förekomsten av Pompes sjukdom uppskattas internationellt till cirka 2–3 personer per 100 000 invånare, men med stora regionala skillnader och skillnader mellan befolkningsgrupper. I Sverige beräknas förekomsten till 2–3 personer per miljon invånare. För närvarande (2022) känner man till cirka 20 personer med sjukdomen i Sverige.

2.2 Läkemedlet

Nexviadyme innehåller den aktiva substansen avalglukosidas alfa. Läkemedlet godkändes i den centrala proceduren den 24 juni 2022.

I april 2022 drog EMA tillbaka särläkemedelsbeteckningen för Nexviadyme ursprungligen utfärdad i mars 2014. Motiveringen var att evidensen ansågs otillräckliga för att hävda att

Nexviadyme ger en signifikant fördel jämfört med Myozyme för patienter med Pompes sjukdom. Därmed uppfyller inte Nexviadyme alla kriterier för särlekemedelsbeteckning [2].

2.2.1 Indikation

Nexviadyme är indicerat för långvarig enzymsättningsterapi vid behandling av patienter med Pompes sjukdom (surt α -glukosidasbrist).

2.2.2 Verkningsmekanism

Avalglukosidas alfa är ett rekombinant humant surt α -glukosidas (GAA). Tillförelse av en exogen källa till GAA genom avalglukosidas alfa resulterar i ökad enzymaktivitet för att bryta ner glykogen. Avalglukosidas alfa är en modifiering av alglukosidas alfa (Myozyme)

2.2.3 Dosering/administrering

Nexviadyme är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, och administreras via intravenös infusion. Den rekommenderade dosen är 20 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka.

Hos IOPD-patienter som får den rekommenderade dosen och som inte blir bättre eller får otillräcklig effekt i hjärta, lungor och/eller motorisk funktion, bör en dosökning till 40 mg/kg varannan vecka övervägas i avsaknad av säkerhetsproblem såsom allvarlig överkänslighet, anafylaktiska reaktioner och risk för vätskeöverbelastning.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nationella svenska riktlinjer för behandling av Pompes sjukdom saknas. Socialstyrelsen redogör dock i sitt kunskapsstöd för sällsynta hälsotillstånd för sedvanlig behandling av sjukdomen. Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Socialstyrelsen [1].

Det finns ingen behandling som botar Pompes sjukdom. Behandlingen inriktas på att lindra symtomen, förebygga medicinska komplikationer och kompensera för de funktionsnedsättningar som sjukdomen leder till. Symtomen utreds och behandlas av specialister inom flera olika discipliner där rehabilitering ingår. Insatserna bör samordnas, och behovet av psykologiskt och socialt stöd tillgodoses.

Utöver den multidisciplinära understödjande vården utgör enzymsättningsterapi med rhGAA (alglukosidas alfa, Myozyme) aktuell läkemedelsbehandling vid Pompes sjukdom. Myozyme, som ges som intravenös infusion varannan vecka, har funnits tillgängligt sedan 2006 och kan bromsa sjukdomsutvecklingen och förbättra muskel-, andnings- och hjärtfunktionen. Studier har också visat att enzymsättningsterapi leder till markant förbättrad överlevnad.

Särskilt vid de infantila formerna av Pompes sjukdom är det viktigt att behandlingen inleds tidigt, innan barnet utvecklar andnings- och hjärtsvikt. De flesta barn som får enzymbehandling får en avsevärt förbättrad muskelfunktion, behöver inte behandlas i respirator och får även förbättrad hjärtfunktion. Även för personer med LOPD är det viktigt att behandlingen sätts in så snart som möjligt efter diagnos. Med tidigt insatt behandling kan många med sent debuterande sjukdom helt slippa eller avsevärt uppskjuta behovet av respiratorbehandling.

I frånvaro av svenska behandlingsriktlinjer uppger företaget att svenska kliniker lutar sig mot en konsensusrapport från det europeiska Pompekonsortiet [3]. Rapporten anger kriterier för diagnos av Pompes sjukdom samt när enzymbehandling bör inledas respektive avslutas.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Myozyme utgör relevant jämförelsealternativ till Nexviadyme med motiveringen att det utgör standardbehandling, och den enda tillgängliga behandlingen, för svenska patienter med Pompes sjukdom. Enligt företaget erhåller alla svenska patienter som är lämpliga för behandling med Myozyme läkemedlet. Företaget hänvisar också till National Institute for Health and Care Excellence (NICE). I sin utvärdering av Nexviadyme accepterade NICE Myozyme som relevant jämförelsealternativ [4].

TLV har gett företaget möjlighet att komma in med en jämförelse av Nexviadyme mot inget tillägg till bästa understödjande vård. Företaget har valt att inte skicka in någon analys och menar att en sådan jämförelse skulle vara behäftad med stora osäkerheter. Företaget uppger att det saknas nyligen publicerade studier som redogör för utfallet bland obehandlade patienter med Pompes sjukdom eftersom andra länder i västvärlden rekommenderar och praktiserar ett snabbt insättande av Myozyme till symtomatiska patienter. Företaget anger också metodologiska skillnader mellan de kliniska studierna för Nexviadyme och Myozyme som skäl till att en robust jämförelse mellan Nexviadyme och ingen behandling inte är möjlig.

TLV:s diskussion

Myozyme är indicerat för långvarig enzymsättningsterapi till patienter med bekräftad diagnos på Pompes sjukdom och utgör aktuell behandling i svensk klinisk praxis.

Myozyme används inom slutenvården och ingår inte i läkemedelsförmånerna. TLV har inte gjort någon hälsoekonomisk bedömning av Myozyme inom ramen för TLV:s klinikläkemedelsuppdrag. Myozyme ger upphov till en mycket hög behandlingskostnad och en holländsk studie har funnit att användningen av Myozyme inte är kostnadseffektiv jämfört med understödjande vård vid behandling av vuxna med Pompes sjukdom [5].

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ. Läkemedel utanför läkemedelsförmånerna kan utgöra jämförelsealternativ i hälsoekonomiska analyser under förutsättning att det handlar om kliniskt relevanta behandlingsalternativ och att det *inte* finns anledning att anta att de *inte* är kostnadseffektiva [6]. När det saknas behandlingsalternativ som är både kliniskt relevanta och kostnadseffektiva kan jämförelsealternativet vara "ingen behandling".

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Myozyme är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. Myozyme har dock inte utvärderats av TLV och det finns heller ingen rekommendation om användning från NT-rådet. Det har inte framkommit några omständigheter i övrigt som medför att Myozyme kan antas vara kostnadseffektivt. Därtill ger Myozyme upphov till en mycket hög behandlingskostnad. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att Myozyme inte kan utgöra det relevanta jämförelsealternativet till Nexviadyme.

Eftersom det saknas kliniskt relevanta och kostnadseffektiva behandlingsalternativ bedömer TLV att ingen behandling i form av inget tillägg till bästa understödjande vård utgör relevant jämförelsealternativ.

2.4 Företagets kliniska underlag

Fyra kliniska studier ligger till grund för godkännandet av avalglukosidas alfa [7]. Enligt EMA kommer det primära stödet för den kliniska effekten av avalglukosidas alfa från den pivotala, randomiserade, komparatorkontrollerade, dubbelblindade fas III-studien COMET. Ytterligare evidens för klinisk effekt kommer från fas II-studien Mini-COMET. Fas I-/II-studierna NEO-1 och NEO-EXT ger stödande belegg för långtidseffekten av avalglukosidas alfa.

Eftersom företaget baserar sitt anförande avseende klinisk effekt av avalglukosidas alfa på den pivotala COMET, redogör TLV kortfattat för det huvudsakliga resultatet från enbart den studien. COMET omfattar två studieperioder, en primär analysperiod på 49 veckor (avslutad) följt av en förlängd behandlingsperiod på upp till 238 veckor (pågår). Studien inkluderade 100 behandlingsnaiva LOPD-patienter i åldrarna tre år och uppåt. Den primära analysperioden utvärderade avalglukosidas alfa i jämförelse med alglukosidas alfa (Myozyme). Studerad dos för båda substanserna var 20 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka. Det primära syftet med studien var att fastställa effekten av avalglukosidas alfa på andningsmuskulaturens styrka, mätt som procent predikterad forcerad vitalkapacitet (FVC). Det primära statistiska syftet var att testa icke-underlägsenhet (non-inferiority) för avalglukosidas alfa jämfört med alglukosidas alfa.

Den genomsnittliga skillnaden i procent predikterad FVC vid slutet av den primära analysperioden jämfört med baslinjen var 2,43 procent (95 % konfidensintervall, KI: -0,13 % – 4,99 %) högre för patienter som hade behandlats med avalglukosidas alfa jämfört med alglukosidas alfa. Detta översteg marginalen för icke-underlägsenhet (undre KI-gräns: -1,1), det vill säga att effekten av avalglukosidas alfa inte var sämre än den för alglukosidas alfa med avseende på det primära utfallet. P-värdet för icke-underlägsenhet var 0,0074. Bättre effekt av avalglukosidas alfa kunde inte visas [p-värde för överlägsenhet (superiority): 0,063] [8].

På basis av COMET-studien hävdar företaget att avalglukosidas alfa har jämförbar effekt med alglukosidas alfa.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att företaget inte har kommit in med något underlag där klinisk effekt av avalglukosidas alfa studerats i jämförelse med inget tillägg till bästa understödande vård kan TLV inte göra en bedömning av den kliniska effekten mot relevant jämförelsealternativ.

3 Hälsoekonomi

Nexviadyme (avalglukosidas alfa) är indicerat för långvarig enzymersättningsterapi vid behandling av patienter med Pompes sjukdom (surt α -glukosidasbrist). Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys baserad på en kostnadsjämförelse mellan Nexviadyme och Myozyme. Detta mot bakgrund av att företaget antar, baserat på den pivotala kliniska studien COMET, att Nexviadyme har jämförbar effekt med Myozyme. I företagens analys ingår kostnader för respektive läkemedel samt kostnader för administrering, vilka antas vara desamma för Nexviadyme och Myozyme.

Företagets pris för Nexviadyme (100 mg lösning) är 10 306,14 kronor AIP eller 10 558,15 kronor AUP. Företaget anger att upphandlat pris för Myozyme (50 mg lösning) är 5 153,07 kronor.

Den rekommenderade dosen för Nexviadyme och Myozyme är 20 mg/kg kroppsvikt en gång varannan vecka. Företagets kostnadsjämförelse är baserad på en vuxen patient som väger 70 kg.

Resultatet i företagens kostnadsjämförelse presenteras i Tabell 1. Kostnadsjämförelsen baseras på AIP för Nexviadyme och upphandlat pris för Myozyme. Enligt företagens jämförelse är behandlingskosten (läkemedels- och administreringskostnaden) för Nexviadyme densamma som behandlingskosten för Myozyme.

Tabell 1. Företagets kostnadsjämförelse, SEK.

Produkt	Dosering per behandlingstillfälle (70 kg patient)	Läkemedelskostnad per behandling	Administrationskostnad per behandlingstillfälle	Total kostnad per behandlingstillfälle	Total kostnad per år
Nexviadyme	1 400 mg	144 286 kr*	6 037 kr	150 323 kr	3 607 751 kr
Myozyme	1 400 mg	144 286 kr	6 037 kr	150 323 kr	3 607 751 kr

* Baserat på AIP för Nexviadyme.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att TLV bedömer att inget tillägg till bästa understödande vård utgör relevant jämförelsealternativ till Nexviadyme, har TLV efterfrågat en hälsoekonomisk analys av Nexviadyme mot inget tillägg till bästa understödande vård. Företaget har valt att inte komma in med en sådan analys.

Sammantaget konstaterar TLV att det saknas förutsättningar för TLV att göra en relevant hälsoekonomisk bedömning av Nexviadyme.

3.1 Budgetpåverkan

Företaget anger att det finns [--] patienter i Sverige idag med Pompes sjukdom ([--] LOPD-respektive [---] IOPD-patienter) vilka alla behandlas med enzymersättningsterapi. Företaget uppger att [-----] diagnostiseras vartannat år. [-----].

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i Storbritannien har utvärderat och rekommenderar behandling med avalglukosidas alfa för Pompes sjukdom sedan augusti 2022 [4]. Rekommendationen gäller endast under förutsättning att företaget tillhandahåller läkemedlet till konfidentiellt avtalat rabatterat pris.

5 Referenser

- [1] Socialstyrelsen (2022). "Glykogenos typ II." <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/glykogenos-typ-ii/> [2023-01-27]
- [2] European Medicines Agency (2022), "Nexviadyme: EPAR - Orphan maintenance assessment report."
- [3] A. T. van der Ploeg *et al.*, "European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience," *Eur J Neurol*, vol. 24, no. 6, pp. 768-e31, Jun 2017, doi: 10.1111/ene.13285.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence (2022), "Technology appraisal guidance: Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease".
- [5] T. A. Kanters *et al.*, "Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adult patients with Pompe disease," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 12, no. 1, p. 179, Dec 13 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0731-0.
- [6] Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (2016), "Konsekvensutredning rörande förslag till ändringar i TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar (TLVAR 2003:2)".
- [7] European Medicines Agency (2022), "Nexviadyme: EPAR - Public assessment report."
- [8] J. Diaz-Manera *et al.*, "Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial," *Lancet Neurol*, vol. 20, no. 12, pp. 1012-1026, Dec 2021, doi: 10.1016/S1474-4422(21)00241-6.