



## Behandling för MPS II, Hunter sjukdom Dvs patienter med iduronate-2-sulfatas brist

### Enzymbehandling och symtombehandling

#### Enzymbehandling (läs mer på [www.Elaprase.com](http://www.Elaprase.com))

Enzymterapi innebär att man behandlar genom att tillföra det saknade enzymet direkt in i blodbanan.

Den 11 januari 2007 godkände EMEA (European Medicine agency; det Europeiska läkemedelsverket) Elaprase för försäljning i Europa. I USA godkändes det av FDA; Food and drug administration för försäljning den 24 juli 2006. Elaprase är en renad form av det lysosomala enzymet iduronate-2sulfatase och produceras genom DNA teknologi i en mänsklig cell linje. Enzymet ges som en infusion veckovis. Det finns risk för allergiska reaktioner vid administrering av medicinen, så det är viktigt att medicinen ges där det finns tillgång till avancerad medicinsk backup. Studien publicerades i augusti i.

96 patienter deltog i enzymterapistudien på nio platser i världen i fyra olika länder; USA, Storbritannien, Tyskland och Brasilien. De 96 patienterna i studien delades in i tre grupper. En grupp som fick medicin varje vecka (döps här till VVG, varje vecka gruppen) en som fick varannan vecka (döps till VAVG, varannan vecka gruppen) och en grupp som bara fick placebo (döps till PG, placebo gruppen). Resultaten från studien visar som följer:

- 6-minuters gångtest: I VVG så gick patienterna 35 m längre än PG och i VAVG så gick man 24 m längre än PG.
- Lungornas Forcerade Vitalkapacitet FVC: i VVG så hade en förbättring med 4,3 % men i VAVG så såg man inget förbättring jämfört med PG.
- Glycosaminoglygan-GAG nivåerna i urinen: Sammanlagt av alla 64 patienterna som fick medicin varje eller varannan vecka så hade 24 av dem helt normaliserade nivåer av GAG i urinen vid vecka 53, medan ingen i PG hade normaliserade värden.
- Lever- och mjältstorlek: I VVG så såg man en volymminskning med 25,8 % och i VAVG så såg man en minskning med 23,7 %, i PG såg man en förstoring med 0,3 %.
- Storlek på vänster hjärtkammare: Av de 96 patienterna hade 33 en förstoring av vänster hjärtkammare, 15 av dem var i VVG och 9 i VAVG eller PG. De patienterna med förstoring i VVG visade en minskning med 14,1 % medan de med förstoring i VAVG visade en minskning med 9,6 %. I PG såg man en förstoring av hjärtats vänsterkammare med 4,3 %.
- Ledrörlighet: Det fanns inga större skillnader i grupperna, i VVG såg man en lite förbättring i armbågar och axlar jämfört med PG.
- Säkerhet: Man såg en del infusionsrelaterade reaktioner varav de flesta var milda. Två patienter dog under studien, men bådas död ansågs vara orelaterade till studien. Av de 64 patienter som fick enzymet såg man att 6 patienter fick IgG antikroppar och 2 patienter fick IgM antikroppar. Inga fick IgE antikroppar.



### Text nedan om Elapraxe är hämtad från FASS

Totalt 108 manliga patienter med Hunters syndrom och med ett brett symtomspektrum rekryterades i två randomiserade, placebokontrollerade kliniska studier och 106 fortsatte behandlingen i två öppna, förlängningsstudier.

I en 52 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie, fick 96 patienter i åldern 5–31 år Elapraxe 0,5 mg/kg varje vecka (n=32) eller 0,5 mg/kg varannan vecka (n=32), eller placebo (n=32). Studien inkluderade patienter med dokumenterad brist på iduronat-2-sulfatasenzymaktivitet, procentuell predikterad FVC <80 % och stor variation i sjukdomens svårighetsgrad.

Det primära effektmåttet var en poäng, sammansatt av två komponenter, vilken baserade sig på ranksumman av förändringen från baslinjen till slutet av studien; av det avstånd som patienten gick på sex minuter (6-minuters gångtest eller 6MWT) som mått på uthållighet; och forcerad vitalkapacitet (FVC, procent av prediktat) som mått på lungfunktion. Detta effektmått skilde sig signifikant från placebo hos patienter som behandlades varje vecka (p=0,0049).

Ytterligare analyser av klinisk nytta genomfördes på individuella komponenter i det primära effektmåttets sammansatta poäng, absoluta förändringar av FVC, förändringar av GAG-nivåer i urin, lever- och mjältvolym, mätning av forcerad expiratorisk volym under 1 sekund (FEV<sub>1</sub>) och förändringar av vänsterkammarmassa (LVM).

Totalt 11 av 31 (36 %) patienter i gruppen med behandling varje vecka mot 5 av 31 (16 %) patienter i placebogruppen fick en ökning av FEV<sub>1</sub> med minst 200 ml vid eller före studiens slut, vilket tyder på en dosrelaterad förbättring av luftvägsobstruktionen. Patienterna i gruppen med behandling varje vecka fick en kliniskt signifikant genomsnittlig förbättring på 15 % av FEV<sub>1</sub> i slutet av studien.

GAG-nivåerna i urin normaliserades till värden under den övre normalgränsen (definierad som 126,6 µg GAG/mg kreatinin) hos 50 % av de patienter som fick behandling varje vecka.

Av de 25 patienter som hade onormalt stor lever vid baslinjen i den grupp som fick behandling varje vecka, fick 80 % (20 patienter) reduktioner av levervolymen till värden som låg inom normalområdet vid slutet av studien.

Av de 9 patienter i gruppen med behandling varje vecka, vilka hade onormalt stor mjälte vid baslinjen, hade 3 mjältvolym som normaliserades till slutet av studien.

Ungefär hälften av patienterna i gruppen med behandling varje vecka (15 av 32; 47 %) hade hypertrofi av vänster kammare vid baslinjen, definierad som LVM-index >103 g/m<sup>2</sup>. Av dessa hade 6 (40 %) normaliserad LVM vid slutet av studien.

Det finns inga kliniska data som visar nytta när det gäller sjukdomens neurologiska tecken.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”.

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

EMA kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna produktresumé om det är nödvändigt.



| Effektmått                                       | 52 veckors behandling<br>0,5 mg/kg varje vecka                   |              |   |                                  |
|--|--|--------------|---|----------------------------------|
|  | Marginellt viktat<br>(observerad gräns)<br>medelvärde (medelfel) |              | Genomsnittlig<br>behandlings-<br>skillnad jämfört med<br>placebo (medelfel) | P-värde (jämfört<br>med placebo) |
|  | Idursulfas   | Placebo      |   |                                  |
| Sammanfatt<br>(6MWT och % FVC)                   | 74,5 (4,5)   | 55,5 (4,5)   | 19,0 (6,5)  | 0,0049                           |
| 6MWT (m)   | 43,3 (9,6)   | 8,2 (9,6)    | 35,1 (13,7)   | 0,0131                           |
| % predikterad FVC                                | 4,2 (1,6)  | -0,04 (1,6)  | 4,3 (2,3)   | 0,0650                           |
| FVC absolut volym(ml)                            | 230,0 (40,0)   | 50,0 (40,0)  | 190,0 (60,0)  | 0,0011                           |
| GAG-nivåer i urin<br>( $\mu$ g GAG/mg kreatinin) | -223,3 (20,7)  | 52,23 (20,7) | -275,5 (30,1)   | <0,0001                          |
| % förändring av levervolym                       | -25,7 (1,5)  | -0,5 (1,6)   | -25,2 (2,2)   | <0,0001                          |
| % förändring av mjältvolym                       | -25,5 (3,3)  | 7,7 (3,4)    | -33,2 (4,8)   | <0,0001                          |

### Behandling av symptom (text hämtad från socialstyrelsens sida)

Hörselnedsättning är vanlig och hör till sjukdomsbilden. Hörseln behöver därför kontrolleras regelbundet och det är vanligt att hörselgången behöver rensas och att plaströr behöver sättas in. Hörselhjälpmedel kan sättas in tidigt för att underlätta kommunikationen.

Hydrocefalus ("vattenskalle") är ibland en komplikation till Hunters sjukdom och åtgärdas genom att en shunt opereras in, varvid man avleder överskottsvätska från hjärnan till buken med hjälp av en slang.

Karpaltunnelsyndrom är relativt enkelt att operera vilket ger smärtfrihet.

Ofta förekommande luftvägsinfektioner och lunginflammationer kan utgöra ett problem under uppväxtåren och kan behöva behandlas. Förstorade tonsiller eller polyper bakom näsan, som försvårar andningen under sömn, behöver ibland opereras bort. Syrgas eller övertrycksandning (CPAP) kan bli aktuellt vid sömnapnéer med dålig syresättning under sömnen.

Många pojkar med Hunters sjukdom har periodvis besvär av mag-tarmproblem, t ex diarréer, som lämpligast behandlas med diet.

Alla med Hunters sjukdom, både den svåra och den milda formen, löper risk för komplikationer vid narkos och bör bedömas av narkosspecialist inför eventuell operation. Detta beror på att trånga utrymmen i halsen kan försvåra intubationen (när patienten får en tub i halsen för att kunna få hjälp med andningen under operationen). I många fall kan en tub genom näsan istället vara att föredra. Magnetkameraundersökning av halsryggraden för att avslöja risk för urledglidning (luxation) i nackkotpelaren rekommenderas också för lite äldre barn och ungdomar före operation.



Transplantation med blodstamceller (hematopoetisk stamcellstransplantation, vardagligt oftast kallat "benmärgstransplantation") används som behandlingsmetod för att ersätta bristande enzym vid vissa andra ovanliga enzymbristsjukdomar, även vid andra MPS-sjukdomar som Hurlers sjukdom. Den har inte visat sig vara effektiv vid Hunters sjukdom. Försök med genterapi vid Hunters sjukdom pågår men ännu har inga erfarenheter rapporterats.

Habiliteringsinsatser, dvs tillgång till sjukgymnast-, logoped- och arbetsterapeutinsatser, förskolepedagogik, psykolog- och kuratorsstöd mm, skall erbjudas barnet och familjen, liksom även syn- och hörselhabilitering. Personer med mild form av Hunter, som insjuknar i högre ålder, får hjälp via olika medicinska specialister, hjärt-, lung-, neurologspecialist som också ger råd om lämplig behandling. Det är här viktigt, att dessa specialister samarbetar kring en gemensam behandlingsplan.

Sjukgymnast ger instruktioner om andningsgymnastik för att få upp slem från lungorna och råd om fysisk aktivitet för att förbättra allmäntillståndet. Lämpliga hjälpmedel för att underlätta i vardagslivet provas ut.

De felställningar (kontrakturer) som barnen har orsakas av förtjockade, stela ligament och muskelfästen runt lederna på grund av inlagrad MPS-substans. Det går inte att få bort dem med sjukgymnastik, och de återkommer lätt efter ortopediska operationer. Däremot kan sjukgymnasten hjälpa till att med rörelser och aktiviteter försöka hålla uppe ledrörligheten så mycket som möjligt, varvid dock smärtsamma tänjningar bör undvikas.

Insatser av logoped och förskolepedagog behövs för att utveckla möjligheterna till kommunikation samt för att stimulera och ta vara på barnets inneboende resurser för att tillförsäkra en så god livskvalitet som möjligt. Detta är viktigt redan innan barnet börjar visa tecken på försämrade mentala resurser. Ett mycket användbart hjälpmedel är bandspelaren. Det gäller att experimentera och tillsammans med barn och familj hitta sådant som känns motiverande och roligt för alla. Anteckna noggrant vilka sagor, musikstycken etc som är favoriter och därför bör sparas till senare ålder. En del av de äldre ungdomarna tycker mycket om att höra sin egen röst tala, sjunga, läsa eller berätta. Spara därför band där de själva hörs bra.

Undervisningen måste hela tiden anpassas efter funktionsnivån. Ofta påverkas korttidsminnet först medan långtidsminnet fungerar bättre. Detta bör utnyttjas bl a i undervisningen. Vid den lindrigare formen av Hunters sjukdom kan stöd behövas när det gäller t ex studievägledning och val av bostad med hänsyn till hur sjukdomen påverkar funktionsnivån.

Föräldrarna kan behöva psykologiskt stöd dels i samband med diagnosen, dels i samband med att olika påfrestningar uppkommer. Även pojkarna själva kan behöva stöd av psykolog allt eftersom sjukdomen fortskrider och olika problem tillstöter. Tillgång till detta eller råd om vart man vänder sig kan fås från barn- och ungdomshabiliteringen.