



Odevixibat vid progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC)

Tidig bedömningsrapport 2021-06-15

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Odevixibat
Nyhetsbeskrivning	Ny substans, lokal behandling i tunntarmen, med minimal systemisk exponering.
Klassificering	ATC-kod: A05
Företag	Albireo Pharma
Indikation, förväntad	Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC), PFIC 1 eller 2.
Verkningsmekanism	Odevixibat utövar sin effekt lokalt i tunntarmen genom att hämma gallsyratransportören IBAT (ileal bile acid transporter) [1, 2]. Vid kolestatiska leversjukdomar som progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) sker en ackumulering av toxiska gallsyror i levern [2, 3]. Genom hämning av IBAT bryts recirkulationen av gallsyror och risken för allvarlig leverskada (tex. leverfibros eller – cirros) borde minska [4].
Dosering, förväntad	120 µg/kg, en gång dagligen. Kronisk behandling.
Administreringsätt	Per oralt (kapslar)
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020–12 Tidpunkt för förväntat godkännande: sommaren 2021 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särmläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Barnläkare, gastroenterologer, internmedicinare.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. Marknadsanalytiker resonerar kring 100 000 US-dollar per år och patient [14].
Annan påverkan	Om odevixibat blir godkänt kan det bli aktuellt att revidera behandlingsriktlinjer för PFIC. Om förhoppningarna infrias om att odevixibat kan förhindra leverskador, borde kostnaderna för upprepade sjukhusvistelser, kirurgi, transplantation och andra vårdinsatser minska.
Sjukdomen	
Förekomst	Uppgifter om incidens för PFIC varierar mellan 1/18 000 och 1/100 000 födslar [5-7].
Sjukdomens svårighetsgrad	Progressiv familjär intrahepatisk kolestas (PFIC) är en grupp ovanliga, autosomalt recessiva leversjukdomar med defekter i gallsyre-utsöndringen eller gallsyratransporten, vilket ger intrahepatisk kolestas och kan leda till leversvikt och död [5-7]. PFIC delas in i tre huvudtyper; PFIC1, PFIC2 och PFIC3 (baserat på genetiska defekten som påverkar gallsyratransporten) och debuterar vanligtvis hos nyfödda eller i barndomen [5-8]. Allvarlighetsgraden av sjukdomen är beroende av



	<p>subtyp och tiden till terminal leversvikt kan variera mellan 3,5–20 år [6, 7].</p> <p>Ikterus och klåda (pruritus) är två huvudsakliga symtom [5, 7]. Klådan ger oftast allvarlig påverkan på livskvaliteten [5, 7]. Försämrad viktuppgång och tillväxt ses också [5], vilket kan bero på fettmalabsorption [7]. PFIC kan i många fall leda till cirros och leversvikt inom de första tio levnadsåren och nästan alla patienter med PFIC kräver behandling före 30 års ålder [6-8].</p> <p>Förutom cirros och leversvikt är PFIC också associerat med portal hypertension, hepatocellulär cancer (vid PFIC typ 2) och extrahepatiska manifestationer (vid PFIC typ 1) såsom pankreasinsufficiens/pankreatit och diarré [5, 7, 8]. Övriga symtom vid PFIC kan vara splenomegali, hepatomegali, vitamin A-/D-/E- och K-brist och stenar i gallvägarna [5, 7].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Utöver levertransplantation saknas botande behandling av PFIC [2, 5-8]. Extrahepatiska manifestationer (som vid PFIC typ 1) förbättras dock inte av levertransplantation och kan istället försämrats [7]. Det finns en risk för återfall även efter levertransplantation på grund av alloimmunisering [7].</p> <p>Symtomatisk behandling av PFIC [2, 5-8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ursodeoxicholsyra för att förbättra gallflödet - Rifampicin, kolestyramin eller antihistamin mot klåda - Kirurgiska åtgärder för att avleda gallflödet - Levertransplantation vid leversvikt

Vetenskaplig dokumentation

	PEDFIC 1-studie: NCT03566238 [1, 9, 10]	Studie 2 (NCT02630875) [11]
Typ av studie	Fas III, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie	Fas II, öppen, icke-randomiserad, multicenterstudie.
Status	Avslutad.	Avslutad
Antal patienter	62 (50% flickor)	20 (varav 10 patienter med PFIC,). (8 flickor) 3 patienter med PFIC återregistrerades och fick en annan dos
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> - Ålder 6 månader till 18 år (medelålder 4,3 år). - PFIC typ 1 eller 2 (genetiskt konfirmerad), - kroppsvikt > 5 kg - Stegrade gallsyror - Betydelsefull klåda 	<ul style="list-style-type: none"> - Ålder från 1–17 år - Betydelsefull klåda p.g.a. - PFIC - Alagille syndrom - Biliär atresi - Skleroserande kolangit
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> - Tidigare eller nuvarande annan leversjukdom - Misstänkt eller bekräftad cancer, (frånsett basalcellscarcinom) - Planerad levertransplantation inom 6 månader - Tidigare levertransplantation - Kronisk njursjukdom - GFR <70 mL/min/1.73 m² - Gallvägskirurgi inom 6 månader före screening - Tidigare behandling med IBAT-hämmare utan effekt på klåda 	<ul style="list-style-type: none"> - Dekompenserad leversjukdom - Levertransplantation
Interventions-behandling	Odevixibat 40 µg/kg (n=23) Odevixibat 120 µg/kg (n=19) en gång dagligen i 24 veckor.	Odevixibat (kapslar) per oralt en gång dagligen i 4 veckor i fem doser från 10 till 200 µg/kg
Jämförelsearm	Placebo	Saknas



<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>En signifikant skillnad i primära utfallsmått och sekundära utfallsmått har rapporterats efter 24 veckor:</p> <p>Primär utfallsvariabel i USA: Andel patienter med minskad klåda enligt Albireo ObsRO (Observer reported outcome), en 5 gradig skala där vårdnadshavaren skattar graden av klåda[12]. Resultat enligt minsta-kvadratmetodens medelvärde [10]. Odevixibat 40 µg/kg: 58,3% Odevixibat 120 µg/kg: 51,8 % Placebo: 30,1 % rimär utfallsvariabel i EU övriga länder: Andel patienter med ≥70% minskning av gallsyra eller gallsyrenivå ≤ 70 µmol/L. Odevixibat 40 eller 120 µg/kg: 33,3 % Odevixibat 40 µg/kg: 43,5% Odevixibat 120 µg/kg: 21,1% Placebo: 0 %</p>	<p>Hos majoriteten av patienterna noterades en reduktion av gallsyrenivåer.</p>
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Kliniskt betydelsefull minskning av klåda Odevixibat: 42,9 % Placebo: 10,5 %</p> <p>Förändring av gallsyror från baseline Odevixibat: minskning med 114,3 µmol/L Placebo: ökning med 13,1 µmol/L</p>	<p>Tio av 13 patienter med PFIC1 eller PFIC2 förbättrades avseende klåda på en 10-gradig VAS-skala</p>
<p>Säkerhet</p>	<p>Inga allvarliga biverkningar (SAE) rapporteras. En patient (som erhöll 120 µg/kg odevixibat) avbröt studien p.g.a. diarré.</p> <p>Diarré var den vanligaste behandlingsrelaterade GI-biverkningen: odevixibat 9,5%, placebo 5,0%</p>	<p>Inga behandlingsrelaterade, allvarliga biverkningar. Övergående, milda, transaminas-stegringar som ej bedömdes vara behandlingsrelaterade eller bedömdes ha ett oklart samband med behandlingen. Inga rapporter om diarré.</p>
<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>I PEDFIC 1 hade 27 procent PFIC typ 1 och 73 procent PFIC typ 2. Det ena primära utfallsmåttet (i USA) var en observatörsskattningsskala där vårdnadshavaren skattade klåda med Albireo ObsRO, en skala som introducerades av tillverkaren Albireo och resultaten är svåra att jämföra med en 10 gradig skala som användes i fas-II studien. PEDFIC 1 ger inte svar på frågan om 120 µg/kg är bättre än 40 µg/kg.</p> <p>I fas II-studien presenteras inte resultat för de sekundära utfallsmåtten och biverkningar separat för PFIC-patienterna.</p> <p>Det pågår en förlängningsstudie av PEDFIC 1 (PEDFIC 2), se under rubriken Övrigt.</p>	
<p>Pipeline</p>		
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Enligt databasen Citeline (2021-01-28) befinner sig ytterligare en IBAT-hämmare maralixibat (Takeda) i pipeline för denna indikation och en ansökan om godkännande för indikationen PFIC2 har registrerats. En tidig bedömningsrapport skrivs på odevixibat och inte maralixibat då odevixibat sannolikt kommer att godkännas tidigare på grund av accelererad godkännandeprocess samt att indikationen för odevixibat är bredare.</p>	
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Enligt databaserna Citeline/AdisInsight (2021-01-28):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biliär atresi: BOLD-studien (NCT04336722) - fas III, pågående • Alagille syndrom: ASSERT-studien (NCT04674761) - fas III, pågående • Primär biliär cirros/kolestatisk pruritus: fas II 	



- Primär skleroserande kolangit, fas II
- NASH (non-alcoholic steatohepatitis), fas II
- NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease), fas II

Övrigt

Interimsresultat från förlängningsstudien PEDFIC 2 (NCT03659916), till vilken 34 patienter som deltagit i PEDFIC 1 inkluderades har presenterats. I denna studie erhåller samtliga patienter odevixibat 120 µg/kg och effekterna kvarstår efter 48 veckor [10, 13]. Inga allvarliga biverkningar rapporteras, men två patienter avbröt på grund av biverkningar [10]. Förlängningsstudien planeras pågå i 72 veckor. Ytterligare 35 patienter har inkluderats i PEDFIC 2 och för dessa patienter föreligger 24-veckorsdata med förbättrad klåda och minskade gallsyror [10, 13]. Incidensen av diarré var 10,1 procent [13].

Författare

Therese Wennersten

ST-läkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller

Docent, överläkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Referenser

1. Albireo Pharma. *Albireo phase 3 trial meets both primary endpoints for odevixibat in PFIC* Press release: Sept 8, 2020 [cited 2021-02-23]; Available from: <https://ir.albireopharma.com/news-releases/news-release-details/albireo-phase-3-trial-meets-both-primary-endpoints-odevixibat>.
2. Al-Dury, S. and H.U. Marschall, *Ileal Bile Acid Transporter Inhibition for the Treatment of Chronic Constipation, Cholestatic Pruritus, and NASH*. *Front Pharmacol*, 2018. **9**: p. 931.
3. Albireo Pharma. *Odevixibat Clinical Pipeline*. 2021 [cited 2021-02-23]; Available from: <https://www.albireopharma.com/programs/odevixibat>.
4. New Drug Approvals. *Odevixibat New Drug Approvals 2021* [cited 2021-02-23]; Available from: <https://newdrugapprovals.org/tag/odevixibat/>.
5. Baker, A., et al., *Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis*. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019. **43**(1): p. 20-36.
6. Kamath, B.M., et al., *Potential of ileal bile acid transporter inhibition as a therapeutic target in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis*. *Europe PMC*. 2020. **40**(8): p. 1812-1822.
7. Srivastava, A., *Progressive familial intrahepatic cholestasis*. *J Clin Exp Hepatol*, 2014. **4**(1): p. 25-36.



8. Svensk gastroenterologi. *Patologiska leverprover-bakgrundsdocumentation (sid 41)*. 2019 [cited 2021-02-23]; Available from: https://svenskgastroenterologi.se/wp-content/uploads/2019/05/patologiska_leverprover-bakgrundsdocumentation_2019.pdf
9. Clinicaltrials.gov. *NCT03566238 This Study Will Investigate the Efficacy and Safety of A4250 in Children With PFIC 1 or 2 (PEDFIC 1)*. 2020 [cited 2021-01-28]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03566238?term=Odevixibat&draw=2&rank=5>.
10. AASLD. *Abstract L04 (s9) + LP19 (s34)*. 2020 [cited 2021-02-23]; Available from: https://assets.website-files.com/5f3d77cd56d46907a50fb8d9/5f9d9c2057efc43f55b78db7_2020%20TLMdX%20Late-breaking%20Abstracts-%20Oct%2030.pdf
11. Sturm, E. *The ileal bile acid transport inhibitor A4250 reduced pruritus and serum bile acid levels in children with cholestatic liver disease and pruritus: final results from a multiple-dose, open-label, multinational study*. AASLD 2020 [cited 2021-02-23]; Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hep.29501>
12. Albireo. *KOL Call: Clinical Outcome Assessments Not All Are Equal*. 2020-06-16 [cited 2021-02-26]; Available from: <https://ir.albireopharma.com/static-files/a57f9c1a-c717-46e5-8b05-c8357949bb7d>.
13. Albireo Pharma. *New phase 3 data at AASLD show durable response to odevixibat in a rare pediatric liver disease* Press release: Nov 13, 2020-11-13 [cited 2021-02-23]; Available from: <https://ir.albireopharma.com/news-releases/news-release-details/new-phase-3-data-aasld-show-durable-response-odevixibat-rare>.
14. Seeking Alpha. *Albireo Pharma: De-Risked Small-Cap Biotech Ready For Commercialization*. 2021-01-25. Hämtat 2021-04-01. Hämtat från <https://seekingalpha.com/article/4400746-albireo-pharma-de-risked-small-cap-biotech-ready-for-commercialization>

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinatör Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.