



## Exagamglogen autotemcel vid transfusionskrävande $\beta$ -talassemi eller svår sicklecellsjukdom

Tidig bedömningsrapport 2023-12-12

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Exagamglogen autotemcel <i>alias CTX001/ixa-cel</i>
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Genterapi mot transfusionskrävande $\beta$ -talassemi (TDT) eller svår sicklecellsjukdom (SCD).
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: B06AX    ATMP <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Företag</b>	CRISPR Therapeutics i samarbete med Vertex Pharmaceuticals
<b>Indikation, förväntad</b>	Transfusionsberoende beta-talassemi respektive svår sicklecellsjukdom.
<b>Verkningsmekanism</b>	Genom att hämma genuttrycket av transkriptionsfaktorn BCL11A med CRISPR/Cas9-teknik så ökar uttryck av fetalt hemoglobin (HbF). Högre nivåer av HbF är förknippade med förbättrade utfall hos patienter med transfusionsberoende $\beta$ -talassemi (TDT) och sicklecellsjukdom (SCD).
<b>Dosering, förväntad</b>	Engångsdos
<b>Administreringsätt</b>	Intravenös infusion efter prekonditionering med cytostatika.
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: januari 2023 Tidpunkt för förväntat godkännande: Januari 2024 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Hematologer inom högspecialiserad slutenvård.
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Läkemedelskostnad</b>	Svår att uppskatta- läkemedelskostnaden, men en annan genterapi på indikationen $\beta$ -talassemi (Zynteglo) och som tidigare har bedömts av NT-rådet, hade en uppskattad kostnad per vunnet QALY mellan 1,8 Mkr till 2,1 Mkr [1]. Företagets pris för Zynteglo var cirka 17 miljoner kronor för en engångsbehandling. Med denna kostnad rekommenderade NT-rådet att inte använda detta preparat.
<b>Behov av specifik diagnostika</b>	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Annan påverkan</b>	Revision av behandlingsriktlinjer kan bli aktuellt.
ATMP	
<b>Särskilda krav för behandling</b>	Denna behandling borde kunna ges inom hematologisk slutenvård med erfarenhet av att skörda hematopoetiska stamceller och genomföra stamcellstransplantation. Certifiering av enheter som ger denna behandling skulle kunna bli aktuellt.
<b>Teknik och hantering</b>	Genom aferes filtreras och separeras CD34+ hematopoetiska stamceller och progenitorceller från blodet. Därefter sker en CRISPR/CAS9-behandling eller gen-editering av dessa celler <i>ex vivo</i> . Inom slutenvård och efter fyra dagars myeloablativ konditionering infunderas sedan de behandlade CD34+ hematopoetiska stamcellerna och progenitorcellerna



	(CTX001/Exa-cel)[2]. Inom några månader ökar hemoglobin-koncentrationen.
<b>Sjukdomen</b>	
<b>Förekomst</b>	<p><b>Transfusionsberoende <math>\beta</math>-talassemi (TDT)</b> Säkra prevalenssiffror för <math>\beta</math>-talassemi i Sverige saknas, men Socialstyrelsen uppskattar att cirka 100 personer i Sverige har transfusionsberoende <math>\beta</math>-talassemi [3].</p> <p><b>Sicklecellsjukdom (SCD) med VOC</b> Ettårsprevalensen av SCD med VOC i Sverige har ökat från 139 under 2006 till 260 under 2018 [4].</p>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<p><b><math>\beta</math>-talassemi</b> Den allvarligaste formen av <math>\beta</math>-talassemi, <math>\beta</math>-thalassemia major, upptäcks oftast under första levnadsåret (HbF skiftar till HbA).  Tidiga symptom är anemi och trötthet. Vidgningen av överkåsbenet påverkar ansiktsformen och leder till överbett. Tillväxthämning är vanligt och den kognitiva utvecklingen kan vara försenad.  På grund av den kompensatoriskt ökade blodkroppsproduktionen, vidgning av mårghålorna i skelettet och förtunning av benvävnaden (cortex) i de långa rörbenen uppstår skelettskörhet med kraftigt ökad frakturrisik.  Utan blodtransfusioner dör de flesta med sjukdomen vid två till tre års ålder till följd av anemi och hjärtsvikt. Men till följd av blodtransfusioner och samtidigt ökat järnupptag från magtarmkanalen drabbas patienter med TDT av sekundär hemokromatos med hepatosplenomegali och ikterus. Obehandlat ger hemokromatos en kraftigt ökad mortalitet. Behandling med kelatbindare minskar risken för organskador och ger betydande förbättring av morbiditet och mortalitet. [3, 5].</p> <p><b>Sicklecellsjukdom</b> Sicklecellsjukdom uppstår till följd av sjukdomsorsakande genvarianter i betaglobinogenen. Bristen på normalt betaglobin ger förändrade egenskaper hos hemoglobinet och ändrar formen på de röda blodkropparna vid vissa typer av påfrestning (exempelvis inflammation, infektion). De månskära-formade blodkropparna vid SCD har en kortare livslängd. Blodet vid SCD är mera trögflytande med ökad risk för kärlockklusion och syrebrist, vilket ger upphov till akut mycket svår smärta, så kallad vasoocklusiv kris (VOC). Smärtan lokaliserar ofta till leder, extremiteter, rygg eller thorax, men kan uppkomma var som helst och varar under dagar till veckor.  Blodkropparnas förkortade livslängd resulterar också i hemolytisk anemi. SCD kan leda till flera allvarliga komplikationer som exempelvis försämrat blodflöde till olika organ, infektioner, bensår, njurskada samt blodproppar och blödningar i hjärnan. Som en konsekvens kan även kognitiva funktioner påverkas [6].</p>



<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <p><b>Transfusionsberoende <math>\beta</math>-talassemi (TDT)</b></p> <p><u>Botande behandling:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation</li></ul> <p><u>Symtomlindrande behandling:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Blodtransfusioner</li><li>• Kelatbindare ibland i kombination (till exempel deferoxamin, deferipron eller deferasirox)</li></ul> <p><b>Sicklecellsjukdom</b></p> <p><u>Botande behandling:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Allogen hematopoetisk stamcellstransplantation</li></ul> <p><u>Symtomlindrande behandling</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Blodtransfusioner – minskar andelen ”sicklade” celler i blodbanan och minskar anemi.</li><li>• Hydroxyurea – profylax mot kärlocklusion och syrebrist i vävnaderna. Ökar andelen HbF.</li></ul> <p>Behandling av akuta symtom som vasoocklusiva kriser (VOC) innefattar vätsketillförsel, antibiotikabehandling samt smärtlindring och ibland även syrgasterapi och blodtransfusioner.</p> <p>I sitt kunskapsstöd kommenterar Socialstyrelsen två nyare preparat [6]: Krizanlizumab har visats minska antalet smärteepisoder, dock i relativt små studier. Det ges oftast till personer som trots behandling med hydroxyurea har flera smärteepisoder per år. Detta läkemedel drogs dock tillbaka från marknaden i maj 2023, då företaget inte kunnat visa på färre smärteepisoder i större placebokontrollerad studie (14). Voxelotor är ett läkemedel som kan öka koncentrationen hemoglobin i blodet hos personer med sjukdomen, men effekten på symtom är ännu okänd.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:</p> <p><b><math>\beta</math>-talassemi:</b></p> <p>”Nationella rekommendationer för handläggning av patienter med talassemier”. 2019. <a href="https://www.sfhem.se/riktlinjer">https://www.sfhem.se/riktlinjer</a> <a href="https://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=157744">https://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=157744</a></p> <p><b>Sicklecellsjukdom:</b></p> <p>Socialstyrelsen – sällsynta hälsotillstånd: Sicklecellsjukdom (Senast reviderad 2023-01-27) <a href="https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/sicklecellsjukdom/">https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/sicklecellsjukdom/</a></p>
-----------------------------	---

## Vetenskaplig dokumentation

	<b>NCT03655678 CLIMB THAL-111 [7-9]</b>	<b>NCT03745287 CLIMB SCD-121 [8, 10, 11]</b>
<b>Typ av studie</b>	Fas II- och III-studie. Multicenterstudie.	Fas II- och III-studie. Multicenterstudie.
<b>Status</b>	Pågående	Pågående
<b>Antal patienter</b>	48	35
<b>Patientpopulation</b> Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ålder: 12 – 35 år</li> <li>• Transfusionskrävande homozygot <math>\beta</math>-thalassemi eller sammansatt heterozygot <math>\beta</math>-thalassemi.</li> </ul> <p>Transfusionskrävande innebär minst 100 ml/kg kroppsvikt erytrocytkoncentrat (eller 10 enheter) per år under de senaste 2 åren.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 – 35 år</li> <li>• SCD <math>\beta</math>S/<math>\beta</math>S eller <math>\beta</math>S/<math>\beta</math>0-genotyp med minst två svåra vasookklusiva episoder (VOC) per år under de senaste 2 åren</li> </ul>
<b>Exklusion, urval</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tillgång till HLA-matchad donator</li> <li>• Tidigare hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)</li> <li>• Patienter med associerad <math>\alpha</math>-talassemi och &gt;1 alfa-deletion eller alfa-förökningar.</li> <li>• Sickelcell beta thalassemi-variant</li> <li>• Kliniskt betydelsefull bakteriell, viral, svamp- eller parasitinfektion</li> <li>• LPK (WBC) &lt; <math>3 \times 10^9/L</math></li> <li>• TPK &lt; <math>50 \times 10^9/L</math> (inte relaterat till hypersplenism)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tillgång till HLA-matchad donator</li> <li>• Tidigare hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT)</li> <li>• Kliniskt betydelsefull bakteriell, viral, svamp- eller parasitinfektion</li> </ul>
<b>Interventions-behandling</b>	Singeldos iv CTX001 efter myeloablativ konditionering med busulfan.	Singeldos iv CTX001 (CD34+ celler $\times 10^6/kg$ ) efter myeloablativ konditionering med busulfan.
<b>Jämförelsearm</b>	Saknas	Saknas
<b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel	<p>Av 48 patienter som erhållit behandling med CTX001 har interimdata för vissa primära och sekundära utfallsmått presenterats på den europeiska hematologkongressen EHA juni 2023 [8, 9].</p> <p>Andel transfusionsoberoende under minst 12 månader i följd # Interimsdata: 88,9 % (24/27)</p> <p>Alla patienter med tillräckliga uppföljningsdata uppvisade återställd benmärgsfunktion avseende neutrofiler och trombocyter inom 42 dagar efter CTX001-infusion[9].</p>	<p>Av 35 patienter som erhållit behandling med CTX001 har interimdata för 17 patienter avseende vissa primära och sekundära utfallsmått presenterats på EHA juni 2023 [8].</p> <p>Andel utan allvarlig VOC under minst 12 månader i följd # Interimsdata: 16/17 (94,1 %)</p> <p>Man anger att samtliga patienter som erhöll CTX001-infusionen fick en återställd benmärgsfunktion avseende neutrofiler och trombocyter. Det framgår dock inte huruvida detta inträffade inom 42 dagar efter infusionen (primär utfallsvariabel) eller senare.</p>

Sekundär utfallsvariabel (urval)	Andel transfusionsoberoende under minst 6 månader i följd # Interimsdata: 88,9 % (24/27)	Andel utan slutenvård för allvarliga VOC under minst 12 månader i följd # Interimsdata: 17/17 (100 %)
ATMP	Den maximala observerade uppföljningstiden under vilken effekten kvarstår var 40,7 månader enligt interimdata [8] från den pågående långtidsuppföljningen CLIMB-131[12].	Den maximala observerade uppföljningstiden under vilken effekten kvarstår var 43,7 månader enligt interimdata [8] från den pågående långtidsuppföljningen CLIMB-131[12].
Säkerhet	Inga dödsfall, alla SAE klingade av [9].  Allvarliga biverkningar SAE: 2 patienter <ul style="list-style-type: none"> <li>• En patient hade huvudvärk, hemofagocytisk lymfocytos (HLH), akut andningssvikt (acute respiratory distress syndrome) och idiopatisk pneumonisyndrom (som senare bedömdes vara orsakad av busulfan).</li> <li>• En patient hade fördröjd benmärgsfunktion (engraftment) med trombocytopeni</li> </ul>	Av 35 behandlade patienter med SCD hade ingen SAE som bedömdes bero på CTX001.  Ett dödsfall, som bedömdes som icke relaterad till CTX001, inträffade på grund av lunginflammation och andningssvikt efter SARS-CoV-2-infektion[11].

# Tidsram: från 60 dagar efter senaste blodtransfusion upp till 24 månader efter CTX001-infusion. SAE: Serious adverse event



### Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen

Ovanstående data som även presenterades som pressmeddelande genererades vid en interimanalys september 2022 [8, 9]. Vid en tidigare interimanalys (februari 2022) noterades att 42 av 44 patienter med TDT var transfusionsfria efter behandling (uppföljningstid 1,2 – 37,2 månader). Medelvärdet av total Hb (HbA+HbF) ökade till >110 g/L efter tre månader och kvarstod därefter [13].

Vid interimanalysen februari 2022 noterades att alla 31 patienter med svår SCD som hade haft cirka 4 VOC/år under de föregående två åren var fria från VOC (uppföljningstid 2,0 – 32,3 månader). Medelvärdet av total Hb (HbA+HbF) ökade till >110 g/L efter tre månader och andelen HbF av totalt Hb var cirka 40 procent efter 4 månader [11].

### Andra läkemedel med aktuell indikation

Enligt databasen "Citeline" (2023-03-09) pågår fas III- och fas II-studier på följande preparat som kan bli aktuella inom EU på indikationen sicklecellsjukdom och  $\beta$ -thalassemi:

#### Sicklecellsjukdom

- Etavopivat (Novo Nordisk) fas III
- Iovotibeglogen autotemcel (Bluebird Bio) fas III
- Mitapivat (Agiros Pharmaceuticals) fas III
- Kanakinumab (Novartis) fas II
- Krovalimab (Roche) fas II
- OTQ-923 (Novartis) fas II

#### $\beta$ -thalassemi

- Omidubicel (Gamida Cell) fas III
- Rusfertid (Protagonist Therapeutics) fas III
- Sapablursen (Ionis Pharmaceuticals) fas II
- Sirolimus (Rare Partners) fas II
- Sotatercept (Bristol-Myers Squibb) fas II
- Vamifeport (CSL Limited) fas II

## Övrigt

### Generell bakgrund för talassemier och sicklecellsjukdom

Sjukdomsgruppen hemoglobinopatier är autosomt recessivt ärftliga sjukdomar kännetecknade av att felaktigt hemoglobinprotein bildas. I sjukdomsgruppen ingår bland annat  $\beta$ -thalassemier och sicklecellsjukdom.  $\beta$ -thalassemier orsakas av mutationer i genen HBB (11p15.4) som är en mall för betaglobinkedjan.

Hemoglobinmolekylen hos vuxna är uppbyggd av fyra globinkedjor, två alfa- ( $\alpha$ ) och två betakedjor ( $\beta$ ). Det råder full balans mellan  $\alpha$ - och  $\beta$ -kedjorna i HbA- hemoglobinet. Vid talassemier bildas för litet av endera  $\alpha$ -kedja ( $\alpha$ -thalassemier) eller  $\beta$ -kedja ( $\beta$ -thalassemier). Den kedja som finns i överskott bildar tetramerer som stör tidig erythropoes i benmärgen (ineffektiv erythropoes) och/eller bidrar till att erytrocyterna elimineras i mjälten (hemolys). Kompensatoriskt ökad produktion av erytrocyter kan leda till mjält- och leverförstoring, risk för trombossjukdom samt ökade benmärgsrum i skelettet. På grund av anemier som följer ökar järnupptaget med risk för järnöverskott.

Sicklecellsjukdom uppstår till följd av sjukdomsorsakande genvarianter i betaglobinogenen HBB på kromosom 11 (11p15.4). Förändringen gör att de röda blodkropparna blir deformerade vid vissa typer



av påfrestning och får en annorlunda form samt kortare livslängd. Det gör blodet mer trögflytande hos personer med sjukdomen. "Sickle" är det engelska ordet för skära och syftar på formen hos de avvikande blodkropparna som kan likna en månskära [6].

## Författare

Mehrnoush Khoshnevis

ST-läkare

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller

Överläkare, docent

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte att föreligga.

## Referenser

1. NT-rådet. Zynteglo (autologa cd34-positiva celler, genetiskt modifierade till att uttrycka  $\beta$ A-T87Q-globingenen) vid beta thalassemi. NT-rådets yttrande till regionerna 2020-11-30. 2020 [cited 2023-06-27]; Available from: <https://janusinfo.se/download/18.722d04cf175c8613c9dbce33/1606732898283/Zynteglo-vid-betathalassemi-201130.pdf>.
2. Frangoul, H., et al., *CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease and  $\beta$ -Thalassemia*. N Engl J Med, 2021. **384**(3): p. 252-260.
3. Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd. *Thalassemi, 2018-06-18*. [cited 2023-07-04]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/thalassemi/>.
4. Kjellander, C., et al., *Sickle Cell Disease in Sweden - Prevalence and Resource Use Estimated through Population-Based National Registers*. Blood, 2021. **138**(Supplement 1): p. 2040-2040 <https://doi.org/10.1182/blood-2021-147336>.
5. Svensk förening för hematologi. *Nationella rekommendationer för handläggning av patienter med Talassemier*. 2019 [cited 2023-07-06]; Available from: <https://www.sfhem.se/riktlinjer>.
6. Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd. *Sicklecellssjukdom, 2023-01-27* [cited 2023-06-06]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/sicklecellssjukdom/>.
7. Clinicaltrials.gov. *NCT03655678 A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia, December 1*. 2022 [cited 2023-05-15]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03655678?term=CTX001&draw=2&rank=6>.
8. Vertex. *Press release 2023 June 9: Positive Results From Pivotal Trials of exa-cel for Transfusion-Dependent Beta Thalassemia and Severe Sickle Cell Disease Presented at the 2023 Annual European Hematology Association (EHA) Congress*. [cited 2023-07-24]; Available from: <https://investors.vrtx.com/node/30801/pdf>.
9. Locatelli et al. *S270 EHA: TRANSFUSION INDEPENDENCE AFTER EXAGAMGLOGENE AUTOTEMCEL IN PATIENTS WITH TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA*. 2023 [cited



- 2023-07-25]; HemaSphere 7 (S3) sid 376:[Available from:  
<https://journals.lww.com/hemasphere/Documents/EHA2023%20Abstract%20Book.pdf>.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03745287 A Safety and Efficacy Study Evaluating CTX001 in Subjects With Severe Sickle Cell Disease, december 6. 2022* [cited 2023-05-15]; Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745287?term=CTX001&draw=2&rank=5>.
  11. Frangoul, H., et al., *Efficacy and Safety of a Single Dose of Exagamglogene Autotemcel for Severe Sickle Cell Disease*. *Blood*, 2022. **140**(Supplement 1): p. 29-31  
<https://doi.org/10.1182/blood-2022-162353>.
  12. Clinicaltrials.gov. *NCT04208529 A Long-term Follow-up Study in Subjects Who Received CTX001, July 3 2023* [cited 2023-05-15]; Available from:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04208529?term=CTX001&draw=2&rank=4>.
  13. Locatelli, F., et al., *Efficacy and Safety of a Single Dose of Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassemia*. *Blood*, 2022. **140**(Supplement 1): p. 4899-4901  
<https://doi.org/10.1182/blood-2022-166881>.
  14. EMA. Revocation of authorisation for sickle cell disease medicine Adakveo. [cited 2023-10-23]; Available from <https://www.ema.europa.eu/en/news/revocation-authorisation-sickle-cell-disease-medicine-adakveo>

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 koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.