



Voxelotor (Oxbryta) vid sicklecellanemi/-sjukdom

Tidig bedömningsrapport 2021-08-12

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Voxelotor, <i>alias</i> GBT-440; GTx-011, (Oxbryta)
Nyhetsbeskrivning	Första substansen i helt ny läkemedelsgrupp.
Klassificering	ATC-kod: B06AX03
Företag	Global Blood Therapeutics, Inc.
Indikation, förväntad	Hemolytisk anemi vid sicklecellsjukdom (SCD) hos vuxna och barn över 12 års ålder.
Verkningsmekanism	<p>Voxelotor hämmar polymeriseringen av Sickle hemoglobin (HbS) genom att öka affiniteten av HbS för syre [1]. HbS är ett resultat av en mutation av β-globingenen, som påverkar stabiliteten och lösligheten av β-kedjor i hemoglobin.</p> <p>Vid deoxigenering av HbS, exempelvis vid inflammation, infektion, dehydrering eller hypoxi sker en polymerisering av HbS och formen på de röda blodkropparna ändras till det karakteristiskt skärformade utseendet (sickle cell), som är mera känsliga för hemolys, vaskulär ocklusion och övriga kliniska symptom vid SCD. In vitro-studier tyder på att voxelotor hämmar formförändringen av röda blodkroppar till en skära ("sickle cell", som har gett sjukdomen dess namn) dessutom minskar viskositeten av helblod [2].</p>
Dosering, förväntad	1 500 mg en gång dagligen (1 000 mg vid nedsatt leverfunktion).
Administreringsätt	Peroralt som tablett.
Regulatorisk information	<p>Tidpunkt för ansökan EMA: januari 2021 enligt CHMP [3].</p> <p>Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021–11</p> <p>PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA [4]</p>
Berörd vårdverksamhet	Hematologer eller internmedicinare inom öppenvård.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Läkemedelskostnaden i USA för ett års behandling anges ett listpris för voxelotor på 127 000 \$ per år (cirka 1,15 mnkr, Forex 2021-02-12), en kostnad som av ICER (the Institute for Clinical and Economic Review i USA) är för hög [5].
Annan påverkan	Om denna behandling introduceras och effekten bibehålls över tid kan man förvänta sig att kostnaden för att behandla komplikationer i samband med skov av SCD och även behovet av blodtransfusioner kommer att minska för denna grupp.



Sjukdomen	
Förekomst	<p>Antal patienter aktuella för behandlingen: SCD är vanligt i de geografiska områden där malaria haft sin spridning. Det betyder att sjukdomen mest förekommer i Afrika, Mellanöstern, Indien och runt Medelhavet. Personer som är bärare av mutationen som ger SCD har ett visst skydd mot de svåraste formerna av malaria (av typen falciparium).</p> <p>Knappt två procent av jordens befolkning är bärare av mutationen. I Afrika är drygt tio procent bärare av mutationen medan förekomsten i Europa uppskattas till 0,1 procent. Det föds minst 225 000 barn årligen med SCD, varav drygt 200 000 i Afrika, drygt 20 000 i Asien och endast cirka 200 i Europa. Enligt Socialstyrelsens dokument finns det ingen studie över hur många personer i Sverige som har sjukdomen, men den ökade migrationen från områden där sjukdomen är vanlig gör att antalet har ökat betydligt [6]. Patientpopulationens storlek har uppskattats till drygt 100 personer i Sverige (ref internetmedicin CKj), men en mer sannolik uppskattning är numera 200–300 patienter (dr HC) [14, 15].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>SCD beror på en mutation i betaglobinogenen på kromosom 11. Istället för hemoglobin (Hb) bildas HbS. Förändringen gör att de röda blodkropparna vid vissa typer av påfrestning (exempelvis inflammation, infektion) får en annorlunda form och kortare livslängd samt att blodet blir mer trögflytande. "Sickle" är det engelska ordet för skära och syftar på formen hos de avvikande blodkropparna som kan likna en månskära.</p> <p>Skadorna på de röda blodkropparnas cellmembran gör att blodkropparna lättare fastnar på blodkärlens väggar. Blodcirkulationen försämras och det finns risk för kärlocklusion och syrebrist, vilket ger upphov till akut mycket svår smärta, så kallad vasoocklusiv kris (VOC). Smärtan lokaliseras ofta till leder, extremiteter, rygg eller thorax, men kan uppkomma var som helst och varar under dagar till veckor [7].</p> <p>Blodkropparnas förkortade livslängd resulterar 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 [6]. Som en konsekvens kan även kognitiva funktioner påverkas. Patientens hälsobaserade livskvalitet och livslängd påverkas negativt av sjukdomen [16].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer:</p> <p><i>Botande behandling</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hematopoetisk stamcellstransplantation om en lämplig donator finns. • Genterapi <p><i>Sjukdomsmodifierande behandling</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Blodtransfusioner – minskar andelen sicklade celler i blodbanan och minskar anemi. • Hydroxyurea – profylax mot kärlocklusion och syrebrist i vävnaderna. För vuxna har man också sett en minskad dödlighet.



Symptomlindrande behandling

- Krizanlizumab (Adakveo. Godkänt men ej tillgängligt) – profylax mot återkommande kärlocklusiva kriser (VOC) hos patienter från 16 år. Monoterapi eller som tillägg till hydroxiurea/hydroxi-karbamid (HU/HC).

Behandling av akuta symtom som vasooklusiva kriser (VOC), akut bröstsyndrom (chest syndrom), aplastiska kriser och akut mjältsekvestrering innefattar vätsketillförsel, antibiotikabehandling samt smärtlindring och ibland även syrgasterapi och blodtransfusioner. Då smärtorna ofta är svåra är det viktigt att planera för regelbunden, effektiv smärtbehandling.

Vårdprogram/behandlingsriktlinjer:

Socialstyrelsen, sällsynta hälsotillstånd: Sicklecellanemi 2017-04-20

<https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/sicklecellanemi/>

Vetenskaplig dokumentation		
	Vichinski et al 2019, HOPE studien NCT03036813 [8, 9]	Howard et al. 2019 NCT02285088 and NCT03041909 [10-12]
Typ av studie	Fas III, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad multicenterstudie	Fas I/II, med placebokontroll
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	274 (159 kvinnor, 115 män)	38 patienter med SCD (18 kvinnor, 20 män)
Patientpopulation Inklusion, urval	Ålder 12–65 år 1: Bekräftad SCD: homozygot hemoglobin S, sickle hemoglobin C-sjukdom, hemoglobin Sβ-thalassemi eller andra genotypvarianter av SCD. 2: Hemoglobin ≥ 5,5 g/dl och ≤ 10,5 g/dl 3: Minst en och högst tio vasooklusiva kriser (VOC) under de senaste 12 månaderna Patienter som behandlats med stabil dos hydroxyurea under minst tre månader kunde inkluderas.	Ålder 18 - 60 år, Vikt > 50 kg I fas I inkluderades friska frivilliga. I fas II inkluderades patienter med SCD. SCD (sickle cell anemia, HbSS or HbS/β ⁰ -thalassemia), Om patienterna behandlades med hydroxyurea, krävdes en stabil dos under minst tre månader.
Exklusion, urval	1: Transfusion av erythrocyter under de senaste 60 dagarna. 2: Sjukhusvård pga VOC inom 14 dagar före screening.	Hemoglobin < 6,0 g/dL eller > 10,4 g/dL Alanin aminotransferas (ALAT) eller ALP > 3 gånger högre än referensnivå. Aspartataminotransferas (ASAT) > 4 gånger högre än referensnivå eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² Blodtransfusion eller sjukhusvård inom 30 dagar före screening.
Interventions-behandling	900 mg x1 1500 mg x1 24 veckor	500 mg (max 28 dagar) 700 mg (max 90 dagar) 900 mg (max 6 månader) 1000 mg (max 28 dagar)
Jämförelsearm	Placebo	Placebo



<p>Resultat Primär utfallsvariabel</p>	<p>Statistiskt signifikant effekt avseende primära och flera sekundära effektvariabler.</p> <p><u>Andel patienter med ökning av Hb med > 1 g/dl från baseline efter 24 veckor (95% KI):</u> voxelotor 1500 mg: 51 % (41 – 61 %) voxelotor 900 mg: 33 % (23 – 42 %) placebo: 7 % (1 – 12 %)</p>	<p>Statistiskt signifikanta skillnader avseende de nedan listade sekundära utfallsvariablerna noterades mellan samtliga studiedeltagare som erhöll voxelotor (700 mg eller 900 mg) och placebo.</p>
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p><u>Förändring av Hb från baseline till vecka 24:</u> (95 % KI) Voxelotor 1500 mg: + 1,1 g/dl (+ 0,9 till + 1,4 g/dl) Voxelotor 900 mg: + 0,6 g/dl n.s. (+ 0,3 till + 0,8 g/dl) Placebo: - 0,1 g/dl (- 0,3 till + 0,2 g/dl)</p> <p><u>Relativ förändring av okonjugerat bilirubin:</u> (95 % KI) Voxelotor 1500 mg: - 29,1 % (- 35,9 till - 22,2 %) Voxelotor 900 mg: - 20,3 % n.s. (- 27,1 till - 13,6 %) Placebo: - 3,2 % (- 10,1 till + 3,8 %)</p> <p><u>Relativ förändring av andelen retikulocyter:</u> (95 % KI) Voxelotor 1500 mg: -19,9 % (- 29,0 till - 10,9 %) Voxelotor 900 mg: -1,3 % (- 10,3 till + 7,7 %) n.s. Placebo: + 4,5 % (- 4,5 till + 13,6 %)</p> <p><u>Beräknad årlig incidens av VOC (95 % KI):</u> Voxelotor 1500 mg: 2,77 (2,15 – 3,57) n.s. Voxelotor 900 mg: 2,76 (2,15 – 3,53) n.s. Placebo: 3,19 (2,5 – 4,07)</p>	<p>Behandling under 28 dagar: <u>Förändring av Hb från baseline median</u> Voxelotor 500 mg: + 0,4 g/dl Voxelotor 700 mg: + 0,7 g/dl Voxelotor 1000 mg: ± 0 g/dl Placebo: - 0,1 g/dl</p> <p>Behandling under ≥ 90 dagar: (nedanstående värden avser median) <u>Förändring av Hb från baseline</u> Voxelotor 700 mg: + 1,1 g/dl Voxelotor 900 mg: + 0,8 g/dl Placebo: - 0,1 g/dl</p> <p><u>Relativ förändring av okonjugerat bilirubin:</u> Voxelotor 700 mg: - 37,2 % Voxelotor 900 mg: - 42,9 % Placebo: + 14,8 %</p> <p><u>Relativ förändring av andelen retikulocyter:</u> Voxelotor 700 mg: - 21,0 % Voxelotor 900 mg: - 18,9 % Placebo: + 8,9 %</p> <p><u>Andel "sickled" celler:</u> Voxelotor 700 mg: - 72,6 % Voxelotor 900 mg: - 79,2 % Placebo: + 6,9 %</p>
<p>Säkerhet</p>	<p><u>Allvarliga biverkningar (s-TEAE)</u> Voxelotor 1500 mg: 19,3 % Voxelotor 900 mg: 17,4 % Placebo: 16,5 %</p> <p><u>Studieavbrott pga biverkning</u> Voxelotor 1500 mg: 9,1 % Voxelotor 900 mg: 5,4 % Placebo: 4,4 %</p> <p><u>Sickle cell – relaterade biverkningar ≥ grad 3</u> Voxelotor 1500 mg: 52,3 % Voxelotor 900 mg: 53,3 % Placebo: 51,6 %</p>	<p>Behandlingsrelaterade biverkningar ≥ grad 3 noterades ej. Hos voxelotor-behandlade patients inträffade alla smärtsamma vasookklusiva kriser (VOC) efter avslutad behandling och ansågs bero på SCD.</p> <p><u>Andel patienter med VOC</u> Voxelotor 500–1000 mg: 22 % Placebo: 7 %</p>

SCD: Sickle cell disease, Sicklecell sjukdom;

S-TEAE: Serious Treatment-Emergent Adverse events, exclusive sickle cell-relaterade biverkningar (sickle cell-anemi med kris, akut chest syndrome, pneumoni, priapism och osteonekros);



VOC: Smärtsam vasooklusiv kris;
n.s.: icke statistiskt signifikant skillnad jämfört med placebo

<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Det förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad avseende den årliga incidensen av vasooklusiv kris (VOC) i HOPE-studien. Inte heller förelåg någon skillnad mellan grupperna avseende incidensen av sicklecell-relaterade biverkningar av minst grad tre. En möjlig förklaring till detta utfall skulle kunna vara otillräcklig statistisk power för den typen av utfallsmått på grund av ett lågt patientantal och en relativt kort observationstid.</p> <p>Cirka 2/3 patienter i HOPE-studien behandlades med hydroxiurea. Effekten av voxelotor på Hb är i samma storleksordning oberoende av samtidig behandling med hydroxiurea. Under HOPE-studien inträffade fyra dödsfall, varav två i placebogruppen och ett i gruppen med 900 mg och ett i gruppen med 1500 mg voxelotor.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Det pågår mycket forskning rörande behandling av sicklecellsjukdom [13]. Det verkar inte finnas något annat preparat med liknande verkningsmekanism som voxelotor i klinisk fas.</p> <p>Enligt databasen "Citeline" (2020-12-10) pågår fas III-studier för fem preparat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Citrupress IV (Asklepion Pharmaceuticals); • Mitapivat (AG-348) (Agiros Pharmaceuticals); • NiCord (Gamida Cel); • Rivipansel sodium (GlycoMimetics); • Uproleselan (Glyco Mimetics). <p>Dessutom befinner sig ett stort antal substanser i fas II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Småmolekyler: ARQ-092, CXA-10, IMR-687, IW-1701, IW-Cpd-2, JPC-401, PTG-300, REC-0559, rifaximin, sirolimus, TAK-755 (BAX-930), och VBP-15. • Olika slags genterapi/ATMP: ARU-1801, BIVV-003, CTX-001, ECT-001, LentiGlobin, MGTA-456, OTQ-923 och ST-400
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Det förefaller som om det för närvarande inte pågår studier med voxelotor på andra indikationer än SCD.</p>
<p>Övrigt</p> <p>–</p>	
<p>Författare</p>	
<p>Författaren har lämnat jävsdeklaration.</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset</p>	



Referenser

1. Oksenberg, D., et al., *GBT440 increases haemoglobin oxygen affinity, reduces sickling and prolongs RBC half-life in a murine model of sickle cell disease*. Br J Haematol, 2016. **175**(1): p. 141-53.
2. Dufu, K., et al., *GBT440 improves red blood cell deformability and reduces viscosity of sickle cell blood under deoxygenated conditions*. Clin Hemorheol Microcirc, 2018. **70**(1): p. 95-105.
3. EMA. *Agenda CHMP 2021-01-26*. 2021 [cited 2021-02-16]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf>
4. FDA. *FDA approves voxelotor for sickle cell disease*. 2019 [cited 2021-01-11]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-voxelotor-sickle-cell-disease>.
5. Sickle cell disease news. *Approved SCD Therapies Too Costly, ICER Watchdog Group Says*. 2020 [cited 2021-01-15]; Available from: <https://sicklecellanemiainews.com/2020/03/19/sickle-cell-disease-therapies-too-costly-icer-evidence-report-says-calling-lower-prices/?cn-reloaded=1>.
6. Socialstyrelsen. *Sällsynta hälsotillstånd: Sicklecellanemi*. 2017 [cited 2021-01-11]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/sicklecellanemi/>.
7. Cooper, T.E., et al., *Pharmacological interventions for painful sickle cell vaso-occlusive crises in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2019. **2019**(11).
8. Clinicaltrials.gov. *NCT03036813 Study to Evaluate the Effect of Voxelotor Administered Orally to Patients With Sickle Cell Disease (GBT_HOPE) (GBT_HOPE)*. 2021 [cited 2021-01-11]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036813?term=voxelotor&draw=2&rank=7>.
9. Vichinsky, E., et al., *A Phase 3 Randomized Trial of Voxelotor in Sickle Cell Disease*. N Engl J Med, 2019. **381**(6): p. 509-519.
10. Howard, J., et al., *A phase 1/2 ascending dose study and open-label extension study of voxelotor in patients with sickle cell disease*. Blood, 2019. **133**(17): p. 1865-1875.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT03041909 An Extension Study to Further Evaluate the Safety, Tolerability of GBT440 in Patients With Sickle Cell Disease Who Participated in the Study GBT440-001*. 2019 [cited 2021-01-11]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03041909?term=NCT03041909&draw=2&rank=1>
12. Clinicaltrials.gov. *NCT02285088 A Study of the Safety, Blood Levels and Biological Effects of GBT440 in Healthy Subjects and Subjects With Sickle Cell Disease*. 2018 [cited 2021-01-11]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02285088?term=NCT02285088&draw=2&rank=1>
13. Rai, P. and K.I. Ataga, *Drug Therapies for the Management of Sickle Cell Disease*. F1000Res, 2020. **9**.
Sicklecellanemi och andra sicklecellsjukdomar. Internetmedicin. Uppdaterad 2020-08-11. Hämtad 2021-04-30. Hämtad från <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/hematologi/sicklecellanemi-och-andra-sicklecellsjukdomar/>
Dr. Honar Cherif, MD, docent. Öl Blod och tumörsjukdomar, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Personlig kommunikation 2021-04-30



Sickle cell disease. Nature Reviews Disease Primers volume 4, Article number: 18010 (2018). Hämtat 2021-04-30. Hämtat från <https://www.nature.com/articles/nrdp20181>

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 koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.