



Mavorixafor vid WHIM-syndromet

Tidig bedömningsrapport 2025-09-01

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Mavorixafor (varumärkesnamn Xolremdi i USA)
Nyhetsbeskrivning	Första läkemedlet med indikation WHIM-syndromet.
Klassificering	ATC-kod: L03AX24
Företag	X4 Pharmaceuticals, europeisk partner Norgine, AnorMED och Abbisko Therapeutics.
Indikation, förväntad	Behandling av patienter 12 år och äldre med WHIM-syndromet (vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis).
Verkningsmekanism	WHIM-syndromet är en primär immundefekt som anses bero på en dysfunktion av CXCR4-receptorn, som medför en nedsatt mobilisering av leukocyter. Mavorixafor är en CXCR4 receptorantagonist som ökar mobiliseringen av neutrofila granulocyter och lymfocyter [1].
Dosering, förväntad	400 mg en gång per dygn vid vikt över 50 kg. 300 mg en gång per dygn vid vikt upp till 50 kg.
Administreringsätt	Kapslar à 100 mg
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2025-01 Tidigaste tidpunkt för förväntat godkännande: 2026-02 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA [2]
Berörd vårdverksamhet	Specialistklinik inom barn- och vuxensjukvård, såsom hematologi eller immunbristenhet.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Kostnaden för Xolremdi för ett års behandling för patienter som väger över 50 kg anges till \$496 400 i USA. För patienter som väger under eller lika med 50 kg anges kostnaden till \$372 300 [3]. Med dagens växelkurs på 9,72SEK/USD (2025-04-17) motsvarar detta ungefär 4,8 respektive 3,6 miljoner kr.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Det kan bli aktuellt att revidera behandlingsriktlinjer.
Sjukdomen	
Förekomst	Enligt Socialstyrelsen känner man till färre än tio fall i Sverige [4]. En översiktsartikel anger att det vid början av 2019 fanns 105 publicerade fallbeskrivningar av WHIM-syndromet i vetenskaplig litteratur [5]. Incidensen har beräknats till ca 0,23 fall per 1 000 000 födsler [6].



Sjukdomen	
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>WHIM-syndromet är en medfödd ärftlig immunbristsjukdom som karaktäriseras av neutropeni, hypogammaglobulinemi, vårtor och bakteriella infektioner i bihålor och lungor. Risken för det medfödda hjärtfelet Fallots tetrad är ökad. WHIM är en akronym för de engelska orden för vårtor, hypogammaglobulinemi, infektioner och myelokatexis. Myelokatexis avser benmärgens mikroskopiska utseende med ansamling av mogna neutrofila granulocyter. Allvarlighetsgraden varierar. Obehandlade och upprepade luftvägsinfektioner ökar risken för bronkieektasier. De flesta utvecklar med tiden en kronisk HPV-infektion med svårbehandlade vårtor på händer, fötter och bålen [4]. Baserat på 60 publicerade fall har cancerrisken beräknats vara ca 30 procent vid 40 års ålder och medianöverlevnaden omkring 55 år [6]</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer [4]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den enda botande behandlingen är hematopoetisk stamcellstransplantation, som har genomförts hos enstaka individer med svår sjukdom. <p>Symptomatisk behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropeni behandlas med G-CSF. • Hypogammaglobulinemi behandlas med intravenöst eller subkutant immunoglobulin. • Bakteriella infektioner behandlas med antibiotikakurer, som ofta behöver vara förlängda. <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Socialstyrelsen. Sällsynta hälsotillstånd: WHIM-syndromet [4] (https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/whim-syndromet/)</p>

Vetenskaplig dokumentation	
	Efficacy and Safety Study of Mavorixafor in Participants With Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis (WHIM) Syndrome (NCT03995108) [7, 8]
Typ av studie	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, fas III-studie efterföljd av en öppen förlängningsstudie
Status	Den randomiserade placebokontrollerade delen av studien är avslutad, men förlängningsstudie var ännu ej avslutad den 31/10 2023 enligt företagets pressmeddelande [9].
Antal patienter	31 (varav 18 kvinnor)
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Ålder ≥ 12 år • WHIM-syndromet med genetisk variant i CXCR4 • $ANC \leq 0,4 \times 10^3 / \mu L$
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Aktiv infektion (förutom vårtor) • Behandling med något av följande: <ul style="list-style-type: none"> • plerixafor senaste sex månaderna • antibiotika senaste fyra veckorna • G-CSF, GM-CSF eller systemiska kortikosteroider senaste två veckorna
Interventions-behandling	Peroral mavorixafor 400 mg x 1 till vuxna och barn > 50 kg 200 mg x 1 till barn ≤ 50 kg Behandlingstid 52 veckor
Jämförelsearm	Placebo
Resultat Primär utfallsvariabel	Jämfört med placebo hade mavorixafor-gruppen signifikant längre tid (timmar) med absolut neutrofilantal $\geq 0,5 \times 10^9/L$ under 24 timmar. Genomsnittlig tid med absolut neutrofilantal (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (500 celler/μL) under 24 timmar enligt minsta kvadratmetoden (LSM) <u>Mavorixafor (n=14):</u> 15,0 h (95% KI: 11,2–18,9) <u>Placebo (n=17):</u> 2,8 h (95% KI: 0–5,9) <u>Skillnad (LSM):</u> 12,3 h (95% KI: 7,2–17,4; $p < 0,001$)

Vetenskaplig dokumentation	
Sekundära utfallsvariabler (urval)	<p>Endast för vissa sekundära utfallsmått förelåg det en signifikant skillnad jämfört med placebo:</p> <p>Genomsnittlig tid med absolut lymfocytantal $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (1000 celler/μL) under 24 timmar enligt LSM</p> <p><u>Mavorixafor (n=14):</u> 15,8 h (95% KI: 13,0–18,7)</p> <p><u>Placebo (n=17):</u> 4,6 h (95% KI: 2,2–6,9)</p> <p><u>Skillnad (LSM):</u> 11,3 h (95% KI: 7,5–17,4; $p < 0,001$)</p> <p>Genomsnittlig kompositeffektpoäng vid 52 veckor (komposit av total värtförändringspoäng och total infektionspoäng) enligt LSM</p> <p><u>Mavorixafor (n=11):</u> 26,7 (95% KI: 19,9–33,5)</p> <p><u>Placebo (n=17):</u> 33,4 (95% KI: 27,9–38,8)</p> <p><u>Skillnad (LSM):</u> -6,6 (95% KI: -15,5 till 2,2; $p = 0,14$) NS</p> <p>Genomsnittlig årligt infektionstal (<i>annualized infection rate</i>) enligt LSM</p> <p><u>Mavorixafor (n=14):</u> 1,7 (SE 0,5)</p> <p><u>Placebo (n=17):</u> 4,2 (SE 0,7)</p> <p><u>Kvot (<i>ratio</i>):</u> 0,4 (95% KI: 0,2–0,8)</p>
Säkerhet	<p>Dödsfall: Inga</p> <p>Studieavbrott pga. biverkning: Inga</p> <p>Andel patienter med allvarlig biverkning (TESAE)</p> <p>Mavorixafor: 35,7 % (5/14) Placebo: 11,8 % (2/17)</p>
<p>ANC: absolute neutrophil count. G-CSF: granulocyt-kolonistimulerande faktor. GM-CSF: granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor. KI: Konfidensintervall. LSM: least squares mean. SE: standard error. TESAE: treatment emergent serious adverse event.</p>	
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Resultaten avseende tid över tröskelvärdet för neutrofila granulocyter och lymfocyter var jämförbara med resultaten från fas II-studien med doseringen 400 mg x 1 (NCT03005327) [10, 11]. I publikationerna för fas II- och fas III-studierna benämns tid över tröskelvärdet under 24 timmar (<i>time above threshold</i>) för neutrofila granulocyter och lymfocyter som TAT_{ANC} respektive TAT_{ALC} [7, 11].</p> <p>Under och två veckor före påbörjad behandling fick patienterna i fas III-studien inte använda kolonistimulerande faktorer som G-CSF och GM-CSF. För ett annat preparat med liknande verkningsmekanism (plerixafor), men med subkutan administrering,</p>



kunde man inte visa en bättre effekt i direkt jämförelse mot G-CSF avseende infektioner (*total infection severity score*) som var det primära utfallsmåttet i den studien [12]. Däremot förbättrades vårtstatus och hematologiska värden. Det är oklart huruvida mavorixafor är effektivare än plerixafor och om mavorixafor är bättre än G-CSF vid WHIM-syndrom.

I den amerikanska produktresumén för mavorixafor [2] presenteras fas III-studiens (NCT03995108) sekundära utfallsvariabel kompositeffektpoäng efter att denna analyserats med en annan statistisk metod (Win-ratio analysis) än vad som användes i publikationen [7] och enligt denna analys förelåg det en skillnad jämfört med placebo.

Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	Vid sökning i AdisInsight 2025-02-05 med sökordet "WHIM syndrome" framkom inget ytterligare läkemedel utöver mavorixafor. För ett annat läkemedel; plerixafor (en CXCR4 receptorantagonist, dvs samma verkningsmekanism som mavorixafor) för subkutant bruk och som är godkänt i USA vid annan indikation, finns artiklar publicerade vid WHIM [12-14].
Andra indikationer för läkemedlet	I databasen AdisInsight (2025-02-05) finns för mavorixafor följande andra indikationer upptagna: <ul style="list-style-type: none"> • neutropeni, fas III, NCT06056297 • trippelnegativ bröstcancer, fas I/II, NCT05103917

Övrigt

Baserat på verkningsmekanismen förväntas mavorixafor ha fosterskadande effekter och kvinnor i fertil ålder måste göra graviditetstest innan behandling inleds. Kvinnor i fertil ålder bör rådas att använda effektiv antikonception under behandling och till och med tre veckor efter sista dosen [2].

Författare

Harald Eberhardt
ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Carl-Olav Stiller
Docent, Överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Författarna har lämnat jävsdeklaration och inget jäv föreligger.

Referenser

1. X4Pharmaceuticals. *Press release January 24, 2025: X4 Pharmaceuticals Announces EMA Validation of Marketing Authorization Application (MAA) for Mavorixafor for the Treatment of WHIM Syndrome*. [cited 2025-04-23]. Available from: <https://investors.x4pharma.com/news-releases/news-release-details/x4-pharmaceuticals-announces-ema-validation-marketing/>
2. FDA. *XOLREMDI™ (mavorixafor) FULL PRESCRIBING INFORMATION 04/2024* [cited 2025-04-17]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/218709Orig1s000Lbl.pdf.
3. FiercePharma. *X4 enters commercial fold with FDA approval of rare disease drug Xolremdi*. Apr 29, 2024 [cited 2025-04-17]; Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/x4-enters-commercial-fold-fda-approval-rare-disease-drug-xolremdi>.
4. Socialstyrelsen. *Sällsynta hållsotillstånd: WHIM-syndromet*. 2024 [cited 2025-04-17]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/whim-syndromet/>.
5. Heusinkveld, L.E., et al., *WHIM Syndrome: from Pathogenesis Towards Personalized Medicine and Cure*. J Clin Immunol, 2019. **39**(6): p. 532–556.
6. Beaussant Cohen, S., et al., *Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry*. Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 71.
7. Badolato, R., et al., *A phase 3 randomized trial of mavorixafor, a CXCR4 antagonist, for WHIM syndrome*. Blood, 2024. **144**(1): p. 35–45.



8. Clinicaltrials.gov. *NCT03995108. Efficacy and Safety Study of Mavorixafor in Participants With Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis (WHIM) Syndrome (Active, not recruiting)*. August 30 2024 [cited 2025-04-17]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03995108?term=NCT03995108&rank=1>.
9. X4Pharmaceuticals. *Press release October 31, 2023: X4 Pharmaceuticals Announces FDA Acceptance with Priority Review of U.S. NDA for Mavorixafor in WHIM Syndrome*. [cited 2025-04-17]; Available from: <https://investors.x4pharma.com/news-releases/news-release-details/x4-pharmaceuticals-announces-fda-acceptance-priority-review-us/>.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03005327. A Dose Determination and Safety Study of X4P-001 (Mavorixafor) in Participants With Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections, and Myelokathexis (WHIM) Syndrome (has results)*. October 30 2024 [cited 2025-04-17]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03005327?term=NCT03005327&rank=1>.
11. Dale, D.C., et al., *Results of a phase 2 trial of an oral CXCR4 antagonist, mavorixafor, for treatment of WHIM syndrome*. *Blood*, 2020. **136**(26): p. 2994–3003.
12. McDermott, D.H., et al., *A phase III randomized crossover trial of plerixafor versus G-CSF for treatment of WHIM syndrome*. *J Clin Invest*, 2023. **133**(19).
13. McDermott, D.H., et al., *The CXCR4 antagonist plerixafor corrects panleukopenia in patients with WHIM syndrome*. *Blood*, 2011. **118**(18): p. 4957–62.
14. McDermott, D.H., et al., *Plerixafor for the Treatment of WHIM Syndrome*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(2): p. 163–170.

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