REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

Palovaroten vid Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

Tidig bedömningsrapport 2022-02-08

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Palovaroten, *alias* CLM-001; R-667; IPN-60120, RO3300074
Nyhetsbeskrivning	Ny substans vid indikationen Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).
Klassificering	ATC-kod: M09AX11
Företag	Ipsen, tidigare Clementia
Indikation, förväntad	Prevention av heterotopisk ossifikation hos vuxna och barn ålder ≥ 14 år med Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).
Verkningsmekanism	Palovaroten är en retinoidsyrareceptor-γ-agonist (RAR- γ) som förhindrar ektopisk kondrogenes genom att hämma signalering från benmorfogenesprotein (BMP).
Dosering, förväntad	Underhållsbehandling 5 mg/dygn. I samband med skov (flare-up) högre doser. I studierna gavs 20 mg/dygn under fyra veckor följt av 10 mg/dygn under åtta veckor i samband med måltid.
Administreringssätt	Peroralt, kapsel
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-06 Tidpunkt för förväntat godkännande: vår/sommar 2022. PRIME: ☐ Särläkemedelsstatus EU: ☒ Accelerated assessment: ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☒ Ja ☐ Var?
Berörd vårdverksamhet	Barnläkare, barnortopeder, ortopeder inom öppenvård.
Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Information om kostnad för denna behandling saknas. Det saknas preparat med denna indikation. Jämförelse mot kortison är inte relevant. Kommer sannolikt bli hög då sjukdomen har hög allvarlighetsgrad.
Behov av specifik diagnostika	Ja ☒ Nej ☐ Sjukdomen orsakas av en förändring (mutation) i genen ACVR1 som finns på den långa armen av kromosom 2 (2q24.1) [1] och antagligen kommer det att krävas DNA-analys för att bekräfta diagnosen inför behandlingsstart. Behandlingssvaret följs med radiologiska rutinmetoder och klinisk bedömning.
Annan påverkan	Förutom kostnadspåverkan borde behandling kunna ske inom befintlig struktur.
Sjukdomen	
Förekomst	Förekomsten av Fibrodysplasia ossificans progressiva är 1-2 personer per 1 miljon invånare och i Sverige känner man till cirka 15 personer med detta tillstånd [1].
Sjukdomens svårighetsgrad	Sjukdomen innebär nedsatt rörlighet från barndomen till livets slut. Benbildningen sker i skov, spontant eller efter skador, och blir därefter bestående. Smärta kan uppstå vid benbildningsskov, i övrigt ej smärtsam sjukdom. Felställningar på grund av benbildning kan dock orsaka värk och nervsmärtor.

	Käklåsning, ibland redan från tonåren, med svårigheter att äta och borsta tänderna. Andningspåverkan på grund av benbildning mellan ryggkotorna. Ökad risk för luftvägsinfektioner. Nedsatt hörsel, antas bero på förbening av trumhinna och mellan de små hörselbenen. Tänderna kan vara felställda. Allvarliga risker och komplikationer vid graviditet och förlossning. Flera undersökningar/behandlingar/prover behöver undvikas då skada på underliggande vävnad kan orsaka benbildning där; till exempel intramuskulära vaccinationer, muskelbiopsi. Tilltagande andningskomplikationer gör att livslängden är förkortad, men livslängden varierar mycket mellan personer med sjukdomen [1].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒ Det finns inte någon behandling som botar Fibrodysplasia ossificans progressiva. Därför inriktas insatserna på att förebygga genom att undvika skador som kan uppkomma i samband med idrott eller kirurgiska ingrepp med mera. Vid skov med heterotrop ossifikation (HO) på rygg och bröst ges COX-hämmare. Om armar eller ben, strupe och käke är involverad ges prednisolon [1]. De internationella riktlinjerna har nyligen uppdaterats [2]. Internationellt vårdprogram/behandlingsriktlinjer: April 2021 The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations http://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2021/04/GUIDELINES-Apr-2021.pdf

Vetenskaplig dokumentation			
	MOVE (PVO-1A-301), NCT03312634 [3, 4]	**PVO-1A-201**, NCT02190747 [5, 6]	**PVO-1A-202 (B)**, NCT02279095 [7]
Typ av studie	Fas III, öppen, multicenterstudie	Fas II, dubbelblind, randomiserad, multicenterstudie	Fas II-studie, öppen, multicenterstudie
Status	Pågående	Avslutad	Pågående
Antal patienter	110 planerat	40	54
Patientpopulation Inklusion, urval	Ålder ≥ 4 år (ursprungligen) Klinisk diagnos FOP R206H ACVR1 mutation eller andra FOP varianter associerade med progressiv HO Deltagit naturalistisk studie PVO-1A-001 [8]. Inga skov inom fyra veckor före inklusion	**Kohort 1:** Ålder ≥ 15 år **Kohort 2:** Ålder ≥ 6 år Klinisk diagnos FOP Lokalt skov inom sju dagar före studiestart över armar eller ben, buk eller rygg	Ålder 6 till 65 år Utöver patienter som fullföljt studie PVO-1A-201 rekryterades 20 nya vuxna patienter med FOP.
Exklusion, urval	vikt < 10 kg Behandling med kraftiga hämmare eller stimulerare av CYP3A4 Kinashämmare som imatinib Amylas eller lipas > 2ggr normalt ASAT / ALAT > 2,5 ggr normalt Relevanta okontrollerade medicinska tillstånd	vikt < 20 kg Behandling med kraftiga hämmare eller stimulerare av CYP3A4 Kinashämmare som imatinib Amylas eller lipas > 1,5 gånger normalt eller kronisk pankreatit ASAT / ALAT > 2,5 ggr normalt Icke läkta frakturer Komplett immobilisering av en led vid lokalen för skov.	Utöver kriterier för PVO-1A-201 Amylas eller lipas > 2 gånger normalt eller kronisk pankreatit Suicidtankar eller suicidalt beteende under senaste månaden.
Interventions-behandling	Kapsel palovaroten 5 mg /dygn, som ökas till 20 mg/d under fyra veckor följt av 10 mg under åtta veckor vid skov. Efter skovet återgår doseringen till 5 mg/dygn. Viktjusterad dosering till deltagare med omoget skelett.	**Kohort 1:** 10 mg x 1 under 14 dagar, därefter 5 mg x 1 under 28 dagar (n=21). **Kohort 2:** 5 mg x 1 under 14 dagar, därefter 2,5 mg under 28 dagar (n=9). Vid behov viktjusterade doser.	**Dosnivå 1**: Palovaroten 10 mg under 14 dagar följt av 5 mg under 28 dagar (eller viktjusterad dos) vid skov (Part A). **Dosnivå 2**: Deltagare med minst 90 % skelettmognad palovaroten 5 mg under upp till 24 månader. Vid skov ges 20 mg under 28 dagar följt av 10 mg under 56 (Part B). **Dosnivå 3**: Deltagare med mindre än 90 % skelettmognad erhöll viktjusterade doser palovaroten 20 mg under 28 dagar följt av 10 mg under 56 dagar vid skov (Part B). **Dosnivå 4**: Alla deltagare erhåller palovaroten 5 mg under upp till 48 månader. Vid skov 20 mg under 28 dagar följt av 10 mg under 56 dagar (Part C). Vid omoget skelett gavs viktjusterade doser.

Jämförelsearm	NHS data från naturalistisk studie (PVO-1A-001) används som extern kontroll.	Placebo (n=10)	ingen
Resultat Primär utfallsvariabel	Post-hoc analys publicerad maj 2021 [4]: 62 % minskning i årlig ny HO-, volym med palovaroten mätt vid helkropps-DT utan analys av huvudet (WBCT) jämfört med utfallet i PVO-1A-001.	Skillnaden i andelen responder (definierad som ingen eller minimal ny HO efter 6 veckor) är inte statistiskt signifikant mellan de tre behandlingsarmarna (p=0,16).	Enligt Citeline 2021-06-17: Kombinerade data från PVO-1A-201 och förlängningsstudien PVO-1A-202 visar en 50 procentig reduktion avseende ny HO jämfört med placebo.
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Andel med nytillkommen HO Antal kroppsdelar med HO Andel med skov (flare) /månad	Den procentuella andel patienter med nytillkommen HO efter 12 veckor: palovaroten 10 mg/5mg (15 %) palovaroten 5/2,5 mg (44 %) placebo (40%) skillnaden var inte statistiskt signifikant: P = 0,08 Volymen av ny HO efter 12 veckor var numeriskt lägre med palovaroten än med placebo. Endast sju individer inkluderades i denna analys och skillnaden var inte statistiskt signifikant.	Volymen av ny HO minskade med 70 % jämfört med placebo Mindre smärta vid skov och kortare tid med skov
Säkerhet	Enligt pressmeddelande maj 2021 [4] rapporterade 29,3 % av deltagarna en allvarlig biverkan (SAE). Denna siffra inkluderade förtida slutning av tillväxtzoner (PPC) eller epifyspåverkan hos de 27,1 % av deltagarna vars skelett inte hade växt klart vid studiestart. De vanligaste biverkningarna var från huden och subkutan vävnad (97 %), gastrointestinala störningar (77,8 %) och infektioner/ infestationer (74,7 %).	Andelen patienter med allvarliga biverkningar (SAE) var jämförbar mellan palovaroten 10/5 mg (9,52 %), palovaroten 5/2,5 mg (11,11 %) och placebo (10 %). Avseende icke allvarliga biverkningar var hudbiverkningar vanligare med palovaroten än med placebo.	Palovaroten tolererades i väl. Vanligast var mukokutana biverkningar, som kunde behandlas med dosreduktion och förebyggande behandling. Ingen patient var tvungen att avbryta behandlingen på grund av biverkningar.

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	På grund av rapporter av förtida förslutning av tillväxtzoner (premature physeal closure, PPC) avbröts i december 2019 samtliga pågående studier på palovaroten för deltagare under 14 år. Den 24 januari 2020 beslöt företaget att pausa doseringen av palovaroten i fas III MOVE-studien (PVO-1A-301) och i de pågående fas II-studierna (PVO-1A-202/204) efter en så kallad futility analys som innebar att man inte kommer att uppnå signifikanta resultat avseende det primära utfallsmåttet [9]. I mars 2020 återupptogs studier på palovaroten till patienter från och med 14 års ålder [10]. I augusti 2021 drog Ipsen tillbaka sin ansökan till FDA [11]. Det är oklart huruvida även ansökan till EMA påverkas. Utöver de ovan listade studierna pågår fas II-studien PVO-1A-204, NCT02979769 i Frankrike med för närvarande 9 inkluderade patienter [12].

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Enligt databasen Citeline 2021-06-17 befinner sig garetosmab (REGN-2477), en anti-activin A-MAb från Regeneron, i pipeline (fas II) inom EU på indikationen FOP [13].
Andra indikationer för läkemedlet	Det pågår en fas II-studie på palovaroten vid multipla osteokondrom [14].

Övrigt

Effekten av palovaroten (2,5 mg x 2) har studerats i en placebokontrollerad 12-veckors fas II-studie på patienter med emfysem [15]. Redovisning av biverkningar är ofullständig. Man anger att preparatet tolererades väl och att säkerhetsprofilen motsvarar den förväntade av palovaroten och retinoider. I palovaroten-gruppen avbröt tio procent på grund av biverkningar jämfört med fem procent i placebo-gruppen.

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare

Maria Ljungdahl
ST-läkare

Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Referenser

1. Socialstyrelsen sällsynta hälsotillstånd. Fibrodysplasia ossificans progressiva. 2018 [cited 2021-09-22]; Available from: https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/fibrodysplasia-ossificans-progressiva/.
2. iccfop.org. THE MEDICAL MANAGEMENT OF FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA: CURRENT TREATMENT CONSIDERATIONS. 2021 [cited 2021-09-22]; Available from: http://www.iccfop.org/dvlp/wp-content/uploads/2021/04/GUIDELINES-Apr-2021.pdf.
3. Clinicaltrials.gov. NCT03312634 An Efficacy and Safety Study of Palovarotene for the Treatment of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. (MOVE) August 2. 2021 [cited 2021-09-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03312634?term=palovarotene&draw=2&rank=4
4. Ipsen Press release. 2021, May 28: Ipsen confirms U.S. FDA accepts New Drug Application for palovarotene as the first potential treatment worldwide for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). [cited 2021-09-13]; Available from: https://www.ipsen.com/websites/Ipsen_Online/wp-content/uploads/2021/05/28183451/Ipsen-Palovarotene-FDA-acceptance-28-May-2021.pdf.
5. Clinicaltrials.gov. NCT02190747 An Efficacy and Safety Study of Palovarotene to Treat Preosseous Flare-ups in FOP Subjects, Feb 16. 2021 [cited 2021-09-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02190747?term=palovarotene&draw=2&rank=5
6. Clinicaltrialsregister.eu. Clinical Trial Results: A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of a RARγ-Specific Agonist (Palovarotene) in the Treatment of Preosseous Flare-ups in Subjects with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). 2018 [cited 2021-09-28]; Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001453-17/results.
7. Clinicaltrials.gov. NCT02279095 An Open-Label Extension Study of Palovarotene Treatment in FOP, Sept 21. 2021 [cited 2021-09-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02279095?term=palovarotene&draw=2&rank=7.
8. Clinicaltrials.gov. NCT02322255 A Natural History Study of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP). June 26. 2020 [cited 2021-09-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02322255?term=palovarotene&draw=2&rank=11.
9. Ipsen Press release. 2020, January 24: Ipsen's palovarotene clinical program in fibrodysplasia ossificans progressiva reaches prespecified interim analysis futility criteria. [cited 2021-09-13]; Available from: https://www.ipsen.com/websites/Ipsen_Online/wp-content/uploads/2020/01/09111511/Ipsen-Palovarotene-24-January-2020.pdf.
10. Ipsen Press release. 2020, March 26: Ipsen provides update on palovarotene clinical programs. [cited 2021-09-13]; Available from: https://www.ipsen.com/websites/Ipsen_Online/wp-content/uploads/2020/03/09112219/Ipsen-Palovarotene-Update-26-March-2020.pdf.
11. Ipsen Press release. 2021, August 13: Ipsen announces withdrawal of palovarotene NDA, confirming intention to re-submit following additional data analyses. [cited 2021-09-13]; Available from: https://www.ipsen.com/websites/Ipsen_Online/wp-content/uploads/2021/08/13065456/Ipsen_Palovarotene-NDA-withdrawal_13-August.pdf.

12. Clinicaltrials.gov. NCT02979769 An Open-Label Extension Study of Palovarotene to Prevent Heterotopic Ossification in FOP Subjects in France, Sept. 23. 2021 [cited 2021-09-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02979769?term=palovarotene&draw=2&rank=3

13. Clinicaltrials.gov. NCT03188666 A Study to Examine the Safety, Tolerability and Effects on Abnormal Bone Formation of REGN2477 in Patients With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (LUMINA-1). Feb 21. 2021 [cited 2021-09-22]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188666.

14. Clinicaltrials.gov. NCT03442985 An Efficacy and Safety Study of Palovarotene for the Treatment of MO (MO-Ped). Dec. 29. 2020 [cited 2021-09-13]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03442985?term=palovarotene&draw=2&rank=6

15. Stolk, J., et al., Randomised controlled trial for emphysema with a selective agonist of the γ-type retinoic acid receptor. Eur Respir J, 2012. **40**(2): p. 306-12.

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.