



Vosoritid vid akondroplasi

Tidig bedömningsrapport 2021-05-11

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Vosoritid
Nyhetsbeskrivning	Ny behandlingsprincip
Klassificering	ATC-kod: M05BX07 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	BioMarin
Indikation, förväntad	Barn med akondroplasi
Verkningsmekanism	Vosoritid är en biologisk analog till C-typ natriuretisk peptid som stimulerar endokondral ossifikation. Achondroplasi anses bero på en "gain-of-function" mutation av FGFR3-genen, som resulterar i konstitutiv överaktivitet av receptor och försämrad endokondral ossifikation. Vosoritid medför en nedreglering av den intracellulär signaleringen av FGFR3-receptorn.
Dosering, förväntad	Daglig injektion med 15–30 µg/kg
Administreringsätt	Subkutan injektion
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020–07 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021–tidig höst Särläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
Berörd vårdverksamhet	Barnendokrinologer inom öppenvård.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter saknas. Inga andra läkemedel är tillgängliga på denna indikation.
Annan påverkan	Om detta preparat blir godkänt kan man anta att behandlingsriktlinjerna måste skrivas om. En ökad tillväxt och större kroppslängd skulle kunna medföra färre ortopediska och neurologiska komplikationer med minskat vårdbehov och förbättrad livskvalitet.
Sjukdomen	
Förekomst	Mer än 80 procent av barnen med akondroplasi har föräldrar med normal kroppslängd och tillståndet är ett resultat av spontan genmutation [1]. Akondroplasi är sannolikt lika vanligt i alla befolkningar över hela världen och finns hos cirka 5 barn av 100 000 nyfödda. Det betyder att det i Sverige varje år föds ungefär 5 barn med akondroplasi, vilket skulle innebära att det totalt finns 300–400 personer med diagnosen i landet [2].



	<p>I studien inkluderades barn upp till 14 års ålder och utifrån ovanstående uppgifter om incidens skulle cirka 70 barn kunna bli aktuella för behandling med vosoritid i Sverige.</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Karaktäristiskt för akondroplasi är kortväxthet med korta armar och ben, stort huvud med framträdande panna och litet mellanansikte. Händer och fingrar är påfallande korta. Skelettavvikelser och trånga förhållanden för ryggmärgen och förlängda märgen kan orsaka ortopediska och neurologiska komplikationer. Barnen växer mycket långsamt och följer på tillväxtkurvan vanligen en position fem kanaler (fem standard-avvikelser) under genomsnittslängd, vilket till exempel betyder att en sjuårig pojke eller flicka är cirka 25 centimeter kortare än sina jämnåriga kamrater [2].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input type="checkbox"/></p> <p>Aktuellt finns ingen behandling som botar eller motverkar utvecklingen av akondroplasi. Aktuella riktlinjer avseende läkemedel syftar till att lindra symtom samt att kompensera för de funktionsnedsättningar som uppstår.</p> <p>Sällsynta hälsotillstånd: Akondroplasi</p> <p>https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/akondroplasi/</p>

Vetenskaplig dokumentation		
	Study 202, NCT02055157, Study 205, NCT02724228 [3, 4]	Study 111–301 EudraCT, number, 2015-003836-11 [5]
Typ av studie	Fas II öppen, dose finding	Fas III RCT
Status	Avslutad (24 månader), Långtidsuppföljning ges inom Study 205 , NCT02724228 [6]	Avslutad (12 månader)
Antal patienter	35 (19 flickor, 16 pojkar)	121
Patientpopulation Inklusion, urval	Barn mellan 5 och 14 år vid screening. Akondroplasi som bekräftats med genetiskt test. Avslutat 6 månader i en run-in observationell studie av tillväxthastighet (Study 901, NCT01603095 [7])	Barn (5–17 år) med genetiskt verifierad akondroplasi, som har avslutat 6 månader i en observationell studie av tillväxthastighet (Study 901, NCT01603095 [7])
Exklusion, urval	Barn med slutna tillväxtzoner (fused growth plates). Medicinska tillstånd som påverkar tillväxt	Barn med slutna tillväxtzoner Medicinska tillstånd som påverkar tillväxt
Interventions-behandling	Kohort 1 (n=8): Start 2,5 µg/kg efter 6 månader stegvis ökning till 15 µg/kg Kohort 2 (n=8): Start 7,5 µg/kg efter 6 månader 15 µg/kg Kohort 3 (n=10): 15 µg/kg Kohort 4 (n=9): 30 µg/kg	Vosoritid 15 µg/kg (n=60)
Jämförelsearm	Ingen jämförelsearm	Placebo (n=60)
Resultat Primär utfallsvariabel	Den primära utfallsvariabeln i denna studie var säkerhet – se nedan. Efter 6 månader noterades ökning av den årliga tillväxttakten jämfört med baseline i kohort 2: + 1,28 cm/år (95% KI: 0,07 till 2,48) kohort 3: + 2,01 cm/år (95% KI: 0,58 till 3,44) kohort 4: + 2.08 cm/år (95% CI: 0,30 till 3,87)	Det föreligger en statistiskt signifikant skillnad i årlig tillväxt mellan vosoritid och placebo efter 52 v behandling. Jämfört med placebo var tillväxten 1,57 cm/år högre med vosoritid (95% KI: 1,22–1,93 cm/år) Tillväxthastighet per år Vosoritid: Medelvärde (SD) vid studiestart (baseline): 4,26 (1,53) cm/år Förändring efter 1 år: + 1,71 cm/år (95 % KI: 1,40 till 2,01) Placebo: Medelvärde (SD) vid studiestart (baseline): 4,06 (1,2) cm/år Förändring efter 1 år: + 0,13 cm/år (95 % KI: -0,18 till 0,45) Placebojusterad effekt av vosoritid: 1,57 cm/år (95 % KI: 1,22 till 1,93)

<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Utifrån data från 30–42 månaders behandling med vosoritid 15 µg/kg anges medelvärde på tillväxthastighet till 5,51 cm/år. För doseringen 30 µg/kg anges en tillväxthastighet av 5,6 cm/år (baserat på data från 18–30 månaders behandling).</p> <p>Vosoritid resulterade i en bestående ökning av Z-score under upp till 42 månader: Medelvärde för ökning från baseline var i</p> <p>kohort 1 0,98 ± 0,99 kohort 2 0,49 ± 0,49 kohort 3 1,03 ± 0,57 Kohort 4 1,06 ± 0,30 (data från 30 månaders behandling)</p>	<p>Förändring av Z-score, där kroppslängden jämfördes med tillväxtkurvor för matchande ålder och kön enligt CDC referens [8].</p> <p>Vosoritid: 0,27 (95 % KI: 0,18 to 0,36)</p> <p>Placebo: -0,01 (95 % KI: -0,10 to 0,09)</p>
<p>Säkerhet</p>	<p>Allvarlig biverkning (SAE) Vosoritid: 11 % (4/35) Grad 3 obstruktiv sömnapné, grad 1 tonsillär hypertrofi, grad 3 tyroglossal cysta, samt grad 3 syrx.</p> <p>Inga dödsfall observerades. Inte heller kan några biverkningar kopplas till disproportionerlig skelettillväxt. Klinisk betydelsefulla kardiovaskulära biverkningar noterades ej. Inga överkänslighetsreaktioner grad 3 eller högre såsom anafylaxi noterades.</p>	<p>Allvarlig biverkning (SAE) <u>Vosoritid:</u> 5 % (3/60) <u>Placebo:</u> 7 % (4/61)</p> <p>Lokalreaktion <u>Vosoritid:</u> 73 % (44/60) <u>Placebo:</u> 66 % (29/61)</p> <p>Studieavbrott <u>Vosoritid:</u> 2/60 <u>Placebo:</u> 0/61</p>



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Resultaten från båda studierna är likartade. Hitintills har det inte framkommit tecken på komplikationer med denna behandling, men behandlingstiden är begränsad för att få en uppfattning om biverkningar efter en längre tids behandling.</p> <p>De allvarliga biverkningarna som noterades hos tre patienter som erhöll vosoritid bestod av influensa, 3 radiusfraktur, lymfkörtelförstoring och sömnapné syndrom. Inga dödsfall rapporterades med vosoritid. Två patienter som behandlades med vosoritid avbröt, en på grund av spruträdsla och en efter två dagar på grund av smärta i samband med injektion.</p> <p>Om det är möjligt att extrapolera från studiedata skulle en behandling under tio år kunna tänkas resultera i en ökning i kroppslängd på 15–20 cm. För att ta reda på i vilken utsträckning behandling med vosoritid påverkar slutlängden, livskvaliteten och medicinska komplikationer som är associerade med akondroplasi pågår en förlängningsstudie [9].</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Enligt Pharmaprojects (2020-08-17) befinner sig följande läkemedel i pipeline för behandling av akondroplasi, fas II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infigratinib, oral pan-FGFR1-3 selektiv tyrosinkinashämmare • eftansomatropin • mecasermin rinfabate • RBM-007 • TransCon CNP
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Barn med akondroplasi med risk för livshotande kompression av foramen magnum [10]. Andra former av genetisk tillväxtstörning (Selected Genetic Forms of Short Stature) [10].</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 Stockholm</p>	



Referenser

1. Biomarin. Vosoritide for achondroplasia. 2020 [cited 2020-12-14]; Available from: <https://www.biomarin.com/our-treatments/pipeline/vosoritide-for-achondroplasia/>.
2. Socialstyrelsen Sällsynta hälsotillstånd. Akondroplasi. 2013 [cited 2020-12-11]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/akondroplasi/>.
3. Clinicaltrials.gov. NCT02055157 A Phase 2 Study of BMN 111 to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy in Children With Achondroplasia (ACH). 2018 [cited 2020-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02055157?term=vosoritide&draw=2&rank=8>.
4. Savarirayan, R., et al., C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med*, 2019. 381(1): p. 25-35.
5. Savarirayan, R., et al., Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 2020. 396(10252): p. 684-692.
6. Clinicaltrials.gov. NCT02724228 A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia (ACH) (ACH). 2020 [cited 2020-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724228?term=vosoritide&draw=2&rank=7>.
7. Clinicaltrials.gov. NCT01603095 A Multicenter, Multinational Clinical Assessment Study for Pediatric Patients With Achondroplasia. 2020 [cited 2020-12-11]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603095>.
8. Center for disease control (CDC). National Center for Health Statistics. Growth charts: United States. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. . 2010 [cited 2020-12-23]; Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/index.htm>.
9. Clinicaltrials.gov. NCT03424018 An Extension Study to Evaluate the Efficacy and Safety of BMN 111 in Children With Achondroplasia. 2020 [cited 2020-12-09]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03424018?term=vosoritide&draw=2&rank=5>.
10. Biomarin. Press release Nov. 9 BioMarin Expands Vosoritide Clinical Program. 2020 [cited 2020-12-14]; Available from: <https://investors.biomarin.com/2020-11-09-BioMarin-Expands-Vosoritide-Clinical-Program>.

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.

