REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

# Mitapivat vid pyruvatkinasbrist

## Tidig bedömningsrapport 2022-06-23

| Läkemedlet | |
|---|---|
| **Substans (läkemedel)** | Mitapivat, *alias AG 348* |
| **Nyhetsbeskrivning** | Första substans i en ny läkemedelsgrupp av små molekyler som är allostera aktiverare av pyruvatkinas (PK) i röda blodkroppar. |
| **Klassificering** | ATC-kod: B06A |
| **Företag** | Agios Pharmaceuticals Inc |
| **Indikation, förväntad** | Vuxna patienter med transfusionsberoende eller transfusionsoberoende pyruvatkinasbrist (PKD) [1] |
| **Verkningsmekanism** | Mitapivat är en alloster aktiverare av såväl normalt som muterat pyruvatkinas i röda blodkroppar. Mitapivat ökar energitillgången i form av ATP i röda blodkroppar och minskar risken för hemolys [2]. |
| **Dosering, förväntad** | 20 mg x 2 eller 50 mg x 2 beroende på behandlingssvar |
| **Administreringssätt** | Som tablett per os |
| **Regulatorisk information** | Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-06-28<br>Tidpunkt för förväntat godkännande: våren 2022<br>PRIME: ☐ Särläkemedelsstatus EU: ☒ Accelerated assessment: ☐<br>Godkänt på andra marknader: Nej ☒ Ja ☐ |
| **Berörd vårdverksamhet** | Hematologkliniker |
| **Försäljningssätt** | Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐ |
| **Resurspåverkan** | |
| **Läkemedelskostnad** | Läkemedelskostnaden är inte känd, men priset kommer sannolikt bli högt då pyruvatkinasbrist är associerat med allvarliga komplikationer. Det saknas andra preparat på denna indikation som skulle kunna vara vägledande avseende förmodad behandlingskostnad.<br>Antagligen kommer man att räkna in kostnaden för antalet blodtransfusioner som inte kommer att behövas samt möjligtvis uteblivna kostnader för komplikationer i den hälsoekonomiska kalkylen. Än så länge saknas det dock långtidssäkerhetsdata. |
| **Behov av specifik diagnostika** | Ja ☒ Nej ☐<br>Genotypkarakterisering av PK gener kan komma att efterfrågas i samband med behandlingsstart. Om man vill undvika att ge mitapivat till patientgrupper som inte har svarat på behandlingen i kliniska studier måste man kunna identifiera patienter med två non-missense mutationer eller homocygota för R479H. |
| **Annan påverkan** | På sikt borde denna typ av behandling minska såväl risken för komplikationer av PKD och behovet av blodtransfusioner. |

| Sjukdomen | |
|---|---|
| **Förekomst** | Prevalensen av kliniskt diagnosticerad PKD i populationer i västvärlden uppskattas till mellan 3,2 och 8,5 per miljon invånare [3]. Pyruvatkinas ärvs recessivt. Man har funnit flera olika mutationer i pyruvatkinasgenen i röda blodkroppar (PKR). Många som har sjukdomen är ”compound” heterozygota i stället för homozygota.<br><br>Sporadiska fall av sjukdomen förekommer i hela världen men incidensen är något högre i norra Europa. Totalt har mer än 500 familjer beskrivits [4]. Det är svårt att uppskatta hur många patienter som skulle kunna bli aktuella för detta preparat då det finns en stor variation avseende svårighetsgrad. |
| **Sjukdomens svårighetsgrad** | Sjukdomens fenotyp är mycket varierande, från lindrig icke symtomgivande hemolys till svår transfusionskrävande anemi [4-6]. Det förekommer flera isoformer av pyruvatkinas, och vid pyruvatkinasbrist är det bara isoenzymet i erytrocyten som är drabbat. Jämfört med individer med normal aktivitet av PK är enzymaktiviteten av PK i röda blodkroppar (RBC) hos homozygota med PKD endast 25 procent. Hos heterozygota med PKD kan enzymaktiviteten i RBC uppgå till 40-60 procent [7]. |
| **Nuvarande behandling** | Behandlas barn ☒ och vuxna ☒<br><br>Behandlingsriktlinjer: Ett svenskt vårdprogram för vuxna med PKD saknas [8]. Däremot finns det ett vårdprogram för barn med PKD. Behandlingsriktlinjerna liknar det som anges i en översiktsartikel [9].<br><br>Vuxna<br>• Folsyresubstitution<br>• Blodtransfusioner<br>• Splenektomi<br>• Stamcellstransplantation<br><br>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: **Vårdplaneringsgruppen för Pediatrisk Hematologi: G6PD-brist / Favism och andra erytrocytära enzymopatier**<br>https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2021/09/PM-G6PD-brist-enzymopatier210800UT.pdf |

## Vetenskaplig dokumentation

| | **DRIVE PK *NCT02476916* [2, 10]** | **ACTIVATE-T *NCT03559699* [11, 12, 14]** | **ACTIVATE *NCT03548220* [12, 13]** |
|---|---|---|---|
| **Typ av studie** | Fas II öppen | Fas III öppen | Fas III dubbelblind randomiserad |
| **Status** | pågående | avslutad | avslutad |
| **Antal patienter** | 52 patienter (32 män) | 27 | 80 |
| **Patientpopulation**<br>Inklusion, urval | Vuxna patienter med PKD<br>Utan regelbundna blodtransfusioner:<br>≤ 3 blodtransfusioner under 12 månader före studiestart. Ingen transfusion under fyra månader före studiestart.<br>PKD bekräftat med enzymassay och genotypning av PKR-genen<br>Hb ≤ 12.0 g/dL (män)<br>Hb ≤ 11 g/dL (kvinnor)<br>Dagligt intag av minst 1 mg folsyra under 21 dagar före screening<br>Adekvat lever- och njurfunktion, trombocytantal och koagulationsstatus<br>Negativ graviditetstest och två preventivmedel<br>ECOG performance status ≤ 2 | Vuxna patienter med PKD<br>Regelbunden blodtransfusion med minst sex transfusioner under 52 veckor före studiestart.<br>Förekomst av minst två mutanta alleler och minst en missensemutation av PKLR-genen.<br>Dagligt intag av minst 0,8 mg folsyra under 21 dagar före studiestart.<br>Adekvat organfunktion<br>Negativ graviditetstest och två preventivmedel | Vuxna patienter med PKD<br>Utan regelbundna blodtransfusioner:<br>≤ 4 blodtransfusioner under 12 månader före studiestart. Ingen transfusion under tre månader före studiestart.<br>Förekomst av minst två mutanta alleler och minst en missensemutation av PKLR-genen.<br>Hb ≤ 10 g/dL<br>Dagligt intag av minst 0,8 mg folsyra under 21 dagar före studiestart.<br>Adekvat organfunktion<br>Negativ graviditetstest och två preventivmedel |
| Exklusion, urval | Annan medfödd eller förvärvad blodsjukdom,<br>Järnöverskott som har förorsakat hjärt-, lever eller pankreassvikt<br>Symptomgivande gallstenar eller inflammation av gallblåsan<br>Splenektomi mindre än sex månader före studiestart.<br>Benmärgs eller stamcellstransplantation | Behandling med hematopoesstimulerare som inte avslutades inom 28 dagar före studiestart<br>Homozygot för R479H mutation eller<br>två non-missense-mutationer utan ytterligare en missense-mutation<br>Planerad splenektomi eller splenektomi under det senaste året före samtycke till studien<br>Benmärgs eller stamcellstransplantation | Behandling med hematopoesstimulerare som inte avslutades inom 28 dagar före studiestart<br>Homozygot för R479H mutation eller<br>två non-missense-mutationer utan ytterligare en missense-mutation<br>Planerad splenektomi eller splenektomi under det senaste året före samtycke till studien<br>Benmärgs eller stamcellstransplantation<br>Stor kirurgi inom sex månader före samtycke till studiedeltagande |
| **Interventions-behandling** | Initialt 50 mg eller 300 mg mitapivat under 24 veckor med viss dosjustering utifrån biverkningar och Hb-svar. | **Studiedel 1 Dosoptimering**:<br>Initialt mitapivat 5 mg x 2, sedan dosökning till 20 mg x 2 eller 50 mg x 2, beroende på behandlingssvar och tolerabilitet, under 16 veckor. | **Studiedel 1 Dosoptimering:**<br>Initialt mitapivat 5 mg x 2, sedan dosökning till 20 mg x 2 eller 50 mg x 2, beroende på behandlingssvar och tolerabilitet, under 12 veckor. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Patienter som tolererade behandling under 24 veckor fortsatte sedan behandling med samma dos. | **Studiedel 2 Oförändrad dos**:<br>Behandlingen fortsätter med optimal dos enligt del 1 under 24 veckor. | **Studiedel 2 Oförändrad dos:**<br>Behandlingen fortsätter med optimal dos enligt del 1 från vecka 12 – 24. |
| **Jämförelsearm** | Saknas | Saknas | Placebo |
| **Resultat**<br>Primär utfallsvariabel | Säkerhet och biverkningsprofil<br><br>Procentandel med minst en biverkning under de första 24 veckorna<br>50 mg x 2: 96 %<br>300 mg x 2: 100 % | Mitapivat uppvisade ett statistiskt signifikant resultat avseende det primära effektmåttet:<br><br>Hos 37 % av patienterna som erhöll mitapivat minskade transfusionsbehovet med mer än en tredjedel under 24 veckorsperioden jämfört med baseline. | Procentandel med hemoglobinrespons definierat som ökning av Hb med > 1 g /dl vid minst 50 % av mätningarna under studiedel 2 efter 16, 20 och 24 veckor.<br><br>40 procent (n=16) av patienterna med mitapivat uppvisade hemoglobinrespons, jämfört med ingen (n=0) i placeboarmen (p<0.0001). |
| Sekundär utfallsvariabel (urval) | Förändring av Hb jämfört med baseline efter 24 veckor:<br>50 mg x 2: ökning med 1,205 g/dL<br>300 mg x 2: ökning med 1,611 g/dL<br><br>Hos 50 % av patienterna ökade Hb > 1 g/dl | Hos 40 % noterades en ökning av hemoglobin med mer än 1,5 g/dl vid två eller fler tillfällen under vecka 16, 20 och 24<br><br>22 % av patienterna som behandlades med mitapivat var transfusionsfria under 24 veckor med oförändrad dos. | Det förelåg signifikanta skillnader avseende alla sekundära utfallsmått, bland annat hemolysmarkörer, tecken på ineffektiv erytropoes och patientskattat utfall (PRO).<br>Den genomsnittliga ökningen av Hb med mitapivat var 1,67 g/dL jämfört med en minskning med 0,15 g/dL med placebo (p<0.0001). |
| **Säkerhet** | Andel med minst en allvarlig biverkning (SAE)<br>50 mg x 2: 19 %<br>300 mg x 2: 12 % | Enligt uppgift från AdisInsight 2021-11-12 noterades grad 3-biverkningar hos 30 %.<br>Den vanligaste biverkningar (oberoende av gradering) var stegring av ALAT och huvudvärk som båda noterades av 37%.<br>Stegring av ASAT, fatigue respektive illamående noterades hos 18,5 %.<br><br>Man anger att inga biverkningar krävde behandlingsavbrott eller död och endast en patient hade en biverkning som föranledde dosreduktion. | De vanligaste biverkningarna med mitapivat var illamående (17,5 %) och huvudvärk (23 %). Frekvensen var dock längre än i placebogruppen: (illamående 15 % och huvudvärk 33,3 %)<br><br>Man anger att inga biverkningar krävde dosreduktion, uppehåll eller behandlingsavbrott.<br>Inga dödsfall rapporterades |

| | |
|---|---|
| **Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen** | I publikationen av DRIVE PK NCT02476916 [2] anges att alla patienter som uppvisade en ökning av Hb med minst 1 g/dl hade minst en missense mutation. Varken patienter med två non-missense mutationer eller som var homocygota för R479H svarade på liknande sätt. Dessa patientgrupper exkluderades från ACTIVATE och ACTIVATE-T och ändå var det inte fler än 37 procent som kunde minska transfusions-behovet med mer än en tredjedel. Utifrån detta utfall verkar det som om det skulle kunna finnas ytterligare patientgrupper som inte svarar på behandlingen med mitapivat.<br><br>Varken ACTIVATE och ACTIVATE-T har presenterats i sin helhet i referee-granskade tidskrifter. Det saknas en fullständig redovisning av resultaten från de sekundära utfallsmåtten. |

## Pipeline

| | |
|---|---|
| **Andra läkemedel med indikationen** | Databasen Citeline 2021-11-12 listar varken fas III- eller fas II-studier vid pyruvatkinasbrist. Endast en fas I-studie med RPL-301, en lentivirusbaserad genterapi, listas. |
| **Andra indikationer för läkemedlet** | Enligt Clinicaltrials.gov har man påbörjat rekrytering av patienter till studier av mitapivat vid alfa- eller beta-thalassemi och sicklecellsjukdom. |

## Övrigt

Patienter som deltagit i mitapivat-studier inkluderas i en långtidsuppföljningsstudie (NCT03853798).

## Författare

Författaren har lämnat jävsdeklaration.

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

## Referenser

1. Agios Press release. 2021 June 28: Agios Submits Marketing Authorisation Application to European Medicines Agency for Mitapivat for Treatment of Adults with Pyruvate Kinase Deficiency. [cited 2021-11-04]; Available from: https://investor.agios.com/news-releases/news-release-details/agios-submits-marketing-authorisation-application-european.
2. Grace, R.F., et al., Safety and Efficacy of Mitapivat in Pyruvate Kinase Deficiency. N Engl J Med, 2019. 381(10): p. 933-944.
3. Secrest, M.H., et al., Prevalence of pyruvate kinase deficiency: A systematic literature review. Eur J Haematol, 2020. 105(2): p. 173-184.
4. Barnläkarföreningens sektion för Pediatrisk hematologi och onkologi. Riktlinjer PPH: G6PD-brist och övriga erytrocytära enzymopatier (September 2021). 2021 [cited 2021-11-04]; Available from: https://pho.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/20/2021/09/PM-G6PD-brist-enzymopatier210800UT.pdf.

5. Boscoe, A.N., et al., Comorbidities and complications in adults with pyruvate kinase deficiency. Eur J Haematol, 2021. 106(4): p. 484-492.

6. Al-Samkari, H., et al., The variable manifestations of disease in pyruvate kinase deficiency and their management. Haematologica, 2020. 105(9): p. 2229-2239.

7. Grace, R.F. and W. Barcellini, Management of pyruvate kinase deficiency in children and adults. Blood, 2020. 136(11): p. 1241-1249.

8. Honar Cherif hematolog på Akademiska Sjukhuset Uppsala och medlem i Svensk Hematologisk förening Personligt meddelande 2021-11-07.

9. Grace, R.F., D. Mark Layton, and W. Barcellini, How we manage patients with pyruvate kinase deficiency. Br J Haematol, 2019. 184(5): p. 721-734.

10. Clinicaltrials.gov. NCT02476916 A Study of AG-348 in Adult Participants With Pyruvate Kinase (PK) Deficiency, August 3 2021 [cited 2021-10-11]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476916?term=mitapivat&draw=2&rank=9.

11. Clinicaltrials.gov. NCT03559699 An Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AG-348 in Regularly Transfused Subjects with Pyruvate Kinase (PK) Deficiency. Dec 8 2020 [cited 2021-11-05]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559699.

12. Agios Press release. 2021 June 11: Agios Announces Updated Data from ACTIVATE and ACTIVATE-T Phase 3 Studies of Mitapivat in Pyruvate Kinase (PK) Deficiency at the European Hematology Association Virtual Congress. [cited 2021-11-11]; Available from: https://investor.agios.com/news-releases/news-release-details/agios-announces-updated-data-activate-and-activate-t-phase-3.

13. Clinicaltrials.gov. NCT03548220. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AG-348 in Not Regularly Transfused Adult Subjects With Pyruvate Kinase Deficiency. Nov 10. 2020 [cited 2021-11-05]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03548220.

14. AdisInsight. Mitapivat, trial profile, phase 3 trials. Hämtat 2021-11-12.

## 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.