



Givinostat vid Duchennes muskeldystrofi

Tidig bedömningsrapport 2024-02-19

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Givinostat, <i>alias</i> ITF2357
Nyhetsbeskrivning	Första substans i läkemedelsgruppen histondeacetylas (HDAC)-hämmare, en typ av epigenetiska regulatorer, för indikationen Duchennes muskeldystrofi [1, 2].
Klassificering	ATC-kod: M09AX14
Företag	Italfarmaco
Indikation, förväntad	Duchennes muskeldystrofi (DMD).
Verkningsmekanism	Givinostat hämmar aktiviteten av histondeacetylas som är uppreglerad i muskelceller hos patienter med Duchennes muskeldystrofi [1]. Hämmningen av histondeacetylasaktivitet förhindrade fibros och gynnade kompensatorisk muskelregenerering i prekliniska djurstudier [1]. Dessa effekter sker sannolikt nedströms om genmutationer (deletioner, duplikationer och punktmutationer) i dystrofinenen vid Duchennes muskeldystrofi [1].
Dosering, förväntad	Viktclassbaserad dosering två gånger dagligen (1,3 ml vid lägsta vikt ≥ 10 kg, respektive 4,7 ml vid högsta vikt ≥ 70 kg, styrka 10 mg/mL).
Administreringsätt	Oral suspension.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-08 Tidpunkt för förväntat godkännande: tidigast 2024-05 PRIME <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU <input checked="" type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Barnneurologer på sjukhus.
Försäljningsätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgifter för givinostat saknas. Translarna för användning vid Duchennes muskeldystrofi vid nonsensmutation i dystrofinenen kostar cirka 118 000 SEK till 700 000 SEK per patient och månad (AUP) beroende på patientens vikt. Priset för vorinostat, en histodeacetylshämmare för kutant lymfom var för några år sedan knappt 1100 SEK per kapsel à 100 mg[3], vilket motsvarar 33 000 SEK per månad och patient.



Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Uppdatering av behandlingsriktlinjer kan bli aktuellt.
Sjukdomen	
Förekomst	Varje år får cirka tio pojkar i Sverige diagnosen Duchennes muskeldystrofi. Förekomsten uppskattas till cirka 3,5 per 100 000 invånare (7 per 100 000 manliga invånare) [4].
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>DMD är en medfödd, X-kromosombunden recessiv, progredierande dödlig sjukdom som drabbar pojkar. Prognosen vad gäller överlevnad och funktion har förbättrats över tid [4] och den förväntade median-överlevnaden är cirka 28 år för pojkar som föddes efter 1990 [5]. Dödsorsaken är ofta lunginflammationer, hjärtsvikt, eller andningssvikt. De flesta förlorar gångförmågan innan de fyllt tolv år och behöver icke-invasiv ventilatorhjälp i sena tonåren [6]. Kardiomyopati förekommer hos fler än 50 procent av pojkarna efter tolv års ålder och hos de flesta vuxna [4].</p> <p>Behandling med glukokortikoider är förknippad med omfattande biverkningar såsom viktökning, försämrad längdtillväxt, irritabilitet och förändrat beteende, sömnsvårigheter, omfördelning av kroppsfettet, akne, skör hud, ökad kroppsbehåring, grå starr, illamående och gastrit [4].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: Standardbehandling för både barn och vuxna är glukokortikoider. Deflazacort 0,9 mg/kg/dygn eller prednisolon 0,75 mg/kg/dygn [7]. Behandling inleds ofta vid cirka 4–5 års ålder innan påtaglig nedgång av fysisk förmåga. Glukokortikoidbehandling har positiva effekter på muskelstyrkan och senarelägger tiden till förlust av gångförmåga med upp till tre år [4].</p> <p>Hjärtfunktionen kontrolleras regelbundet från åtta års ålder och behandling med ACE-hämmare och/eller betablockerare initieras ofta tidigt (cirka tio års ålder) [4].</p> <p>En liten minoritet av patienter med Duchennes muskeldystrofi (patienter med nonsensmutation i dystrofigenen) kan behandlas med ataluren (Translarna) [4]. Subventionen för detta preparat drogs dock nyligen in [8]. NT-rådet rekommenderar inte nyinsättning.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: I väntan på uppdaterade nationella eller skandinaviska riktlinjer [9] följs de internationella riktlinjerna [7]. https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30024-3/fulltext</p>



Skandinaviskt State Of The Art (SOTA) dokument om Duchennes muskeldystrofi
(reviderat 2007)

<https://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2014/10/dmdsota.pdf>

Vetenskaplig dokumentation

	NCT01761292 [1, 10]	EPYDIS NCT02851797 [11]
Typ av studie	Fas II-studie i två delar, icke-randomiserad, öppen, icke-kontrollerad, singelcenterstudie	Fas III, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie.
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	20 pojkar (7–10 år)	179 pojkar (6–17 år)
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Uppegående pojke vid 7–10 års ålder med diagnosen DMD • Två 6MWT på minst 250 m, med mindre avvikelse än 30 m • Historiska data om 6MWT från minst 6 månader • Stabil kortisonanvändning i minst 6 månader 	<ul style="list-style-type: none"> • Uppegående pojke vid ≥ 6 års ålder med diagnosen DMD • Tid för två 4SC efter varandra ≤ 8 sekunder • Tid för att resa sig från golvet ≥ 3 och < 10 sekunder • MMT av quadriceps grad ≥ -3 • Stabil systemisk steroidbehandling minst 6 månader i anslutning till studiestart
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Start eller förändring av systemisk steroidbehandling • Exponering för annat studieläkemedel, idebenon eller annan farmakologisk substans med möjlig påverkan på muskelstyrka eller funktion 3 månader innan studiestart • Kirurgiskt ingrepp som kan påverka muskelstyrka eller funktion • Deltagande i läkemedelsprövning med ATMP • Okontrollerad somatisk sjukdom • Psykiatrisk sjukdom eller social situation som hindrar deltagande i studien 	<ul style="list-style-type: none"> • Exponering för annat studieläkemedel, idebenon eller annan farmakologisk substans med möjlig påverkan på muskelstyrka eller funktion 3 månader innan studiestart • Dystrofinåterställande behandling (till exempel ataluren) 6 månader innan studiestart • Kirurgiskt ingrepp som kan påverka muskelstyrka eller funktion • Ökad kontraktur i fotleden eller ändrad kontrakturbehandling • Okontrollerad somatisk sjukdom • Psykiatrisk sjukdom eller social situation som hindrar deltagande i studien • Intolerans mot sorbitol/fruktos eller malabsorption av sorbitol • Kontraindikation mot MR-undersökning
Interventions-behandling	Givinostat, oral suspension 10 mg/mL eller orala kapslar i 14 månader (del 1 i 2 månader och del 2 i 12 månader)	Givinostat (n=118) viktbaserad oral suspension (10 mg/mL) två gånger dagligen i 18 månader

	<p>Del 1 (dostitrering): 25 mg x2, till 50 mg x2 och sedan dosreducering till 37,5 mg x2</p> <p>Del 2: 37,5 mg x2 (n=19), dosreducering till 25 mg (n=12)</p>	
Jämförelsearm	Ingen	Placebo (n=61) oral suspension två gånger dagligen i 18 månader
Resultat Primär utfallsvariabel	<p>Det förelåg statistiskt signifikanta skillnader avseende primära och sekundära histologiska utfallsmått.</p> <p>MFAF i biopsier, medelvärde (SD):</p> <p>Givinostat baseline: 51,00 (9,61) 12 mån: 64,91 (8,35)</p>	<p>Efter 18 månader förelåg en statistiskt signifikant skillnad avseende det primära utfallsmåttet. Det förelåg statistiskt signifikanta skillnader avseende de sekundära utfallsmåtten som rörde NSAA och vastus lateralis muskelfettfraktion med ej de övriga sekundära utfallsmåtten (6MWT, tid att resa sig från golvet och muskelstyrka).</p> <p>Tid för 4SC-testet, medelförändring efter 18 månader (SD)</p> <p>Givinostat (n=81): 1,27 sekunder (0,040) Placebo (n=39): 1,48 sekunder (0,058)</p>
Sekundära utfallsvariabler (urval)	<p>6MWT, NSAA and PUL, medelvärde (SD) efter 12 månader</p> <p>Sex minuters gångtest (6MWT): Baseline (n=19): 453,0 m (62,23) 12 mån (n=18): 432,2 m (63,60)</p> <p>NSAA:</p>	<p>NSAA, medelförändring efter 18 månader (95% konfidensintervall)</p> <p>Givinostat (n=81): -2,7 (-3,6 till -1,7) Placebo (n=39): -4,6 (-5,9 till -3,3)</p> <p>NSAA, kumulativt funktionsbortfall efter 18 månader (95% konfidensintervall)</p> <p>Givinostat (n=81): 3,4 (2,7 till 4,3)</p>

	<p>Baseline (n=19): 28,1 poäng (5,1) 12 mån (n=18): 26,2 poäng (6,1) PUL: Baseline (n=19): 71,7 poäng (2,4) 12 mån (n=19): 71,6 poäng (2,8)</p> <p>Andra histologiska utfallsmått i brakialbicepsbiopsi, absoluta förändringar efter 12 månader (SD) Givinostat (n=18): Tvärsnittsarea: 865,3 μm^2 (555,4) Nekros: -0,96 % (0,63) Fibros (n=18): -12,6 % (4,6)</p>	<p>Placebo (n=39): 5,6 (4,0 till 7,7)</p> <p>Vastus lateralis muskelfettfraktion, medelförändring efter 18 månader (95% konfidensintervall) Givinostat (n=77): 7,6 (6,1 till 9,2) Placebo (n=37): 10,6 (8,3 till 12,8)</p>
<p>Säkerhet</p>	<p>Inga rapporterade dödsfall</p> <p>Allvarliga biverkningar (SAE) Givinostat 16 % (3/19): trombocytopeni, rabdomyolys i samband med anestesi vid muskelbiopsi och underbensfraktur.</p> <p>Studieavbrott Givinostat 11 % (2/18)</p>	<p>Inga rapporterade dödsfall</p> <p>Allvarliga biverkningar (SAE) Givinostat 7 % (8/118): buksmärta, kräkningar, bröstsmärta, gastroenterit, viral gastroenterit, influensa, spinal fraktur, yrsel och klåda Placebo 3 % (2/61): gastroenterit</p> <p>Studieavbrott Givinostat 6 % (7/118) Placebo 3 % (2/61)</p>



	Studieavbrott på grund av biverkningar	Studieavbrott på grund av biverkningar
	Givinostat 6 % (1/18)	Givinostat 3 % (3/118) Plavebo 0 % (0/61)

4SC: Four Standard Stairs; 6MWT: Six-minute Walking Test; DMD: Duchennes muskeldystrofi; HBV: hepatit B; HCV: hepatit C; HIV: humant immunbristvirus; LLN: Lower Limit of Normal; MFAF: Muscle Fiber Area Fraction; MMT: manual muscle testing; MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy; NSAA: North Star Ambulatory Assessment, ett test med 17 items där varje item kan ge 0–2 poäng (maximalt 34 poäng vilket indikerar helt självständig funktion); PUL: Performance of Upper Limb; SD: standarddeviation

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Uppgift om 6MWT vid studiestart (baseline) i EPYDIS-studien saknas.</p> <p>Fas 2-studien NCT01761292 rapporterar två olika resultat avseende det primära utfallsmåttet MFAF i den publicerade studien från 2016 (absolut medelförändring 13,91 %, 95 % konfidensintervall 11,57 till 16,25)[1] jämfört med clinicaltrials.gov, senast uppdaterad 2020 (12,76 (6,17 till 21,23)[10]. Den senare med bredare konfidensintervall.</p> <p>Vidare saknas redovisning av förändring i inflammation och muskelregenerering i den publicerade versionen av fas 2-studien NCT01761292, som fanns med i det ursprungliga studieprotokollet [1, 10].</p> <p>Fas 3-studien är inte publicerad vid tiden för denna rapport.</p>
---	---

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	<p>Enligt databasen Citeline, 2023-10-18, finns följande kliniska fas III-prövningar för behandling av Duchennes muskeldystrofi inom EU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fordadistrogen movaparvovek (Pfizer), NCT04281485 • GNT0004 (Genethon), EudraCT 2020-002093-27 (Fas I/II/III) • pamrevlumab (FibroGen), NCT04632940 <p>Följande läkemedel i pipeline genomgår fas II-prövningar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATL-1102 (Antisense Therapeutics Limited), NCT05938023 • SQY-51 (Sqy therapeutics), NCT05753462 (Fas I/II) • vesleteplirsen (Sarepta Therapeutics), NCT04004065
Andra indikationer för läkemedlet	<p>Givinostat studeras även hos icke-uppegående patienter med Duchennes muskeldystrofi (NCT05933057, fas III) samt vid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myeloproliferativa sjukdomar inkl polycytemia vera, NCT01761968 (Fas II) • Beckers muskeldystrofi NCT03238235 (Fas II)

Övrigt

Läkemedlet är inte prövat på vuxna patienter med Duchennes muskeldystrofi.

Författare

Isabella Ekheden
 Medicine doktor, specialistläkare
 Klinisk farmakologi
 Karolinska Universitetssjukhuset
 Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration. Jäv bedöms inte föreligga.

Referenser

1. Bettica, P., et al., *Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy*. Neuromuscul Disord, 2016. **26**(10): p. 643-649.
2. Bondarev, A.D., et al., *Recent developments of HDAC inhibitors: Emerging indications and novel molecules*. Br J Clin Pharmacol, 2021. **87**(12): p. 4577-4597.



3. Geskin, L. and D.C. Malone, *An exploratory cost-effectiveness analysis of systemic treatments for cutaneous T-cell lymphoma*. J Dermatolog Treat, 2018. **29**(5): p. 522-530.
4. Socialstyrelsen. *Sällsynta hälsotillstånd, Duchennes muskeldystrofi*. 2021 [cited 2023-10-18]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/duchennes-muskeldystrofi/>.
5. Broomfield, J., et al., *Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis*. Neurology, 2021. **97**(23): p. e2304-e2314.
6. UpToDate, D. *Duchenne and Becker muscular dystrophy: Management and prognosis*. 2023 [cited 2023-10-18]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-management-and-prognosis>.
7. Birnkrant, D.J., et al., *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management*. Lancet Neurol, 2018. **17**(3): p. 251-267.
8. TLV. *Underlag för beslut om subvention - Nyansökan, Translarna (ataluren)*. 2022 [cited 2023-10-19]; Available from: https://www.tlv.se/download/18.671cbde318120ce3addcf03e/1655394927481/bes220616_translarna_%204114-2021_underlag.pdf.
9. Barnläkarföreningens sektion för neuropediatrik. *Skandinaviskt State Of The Art (SOTA) dokument om Duchennes muskeldystrofi*. 2007 [cited 2023-10-18]; Available from: <https://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2014/10/dmdsota.pdf>.
10. Clinicaltrials.gov. *NCT01761292 A Study to Assess Safety/Tolerability, pk, Effects on Histology, Clinical Parameters of Givinostat in Children With DMD*. 2023-11-07 [cited 2023-11-17]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01761292?intr=Givinostat&aggFilters=phase:2%203&rank=4>.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT02851797 Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy*. 2023-02-02 [cited 2023-10-18]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02851797?term=NCT02851797&rank=1>.

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