

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Vokselotor til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter 12 år og eldre med sigdcellesykdom

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) som legemiddel for barn/unge over 12 år og voksne i november 2019. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) både i EU og USA (1,2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: -

Virkestoffnavn: vokselotor

Handelsnavn: -
Legemidlet har vært markedsført i USA siden 2019 under navnet Oxbryta.

Legemiddelform: tabletter

MT-søker/innehaver:
Global Blood Therapeutics
Netherlands B.V. (2)

1.3 Metodetype

Legemiddel
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

Vaksine
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Companion diagnostics
 Annet:

1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd: blåresept
 Kommune
 Annet:

1.6 Fagområde

Blodsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering (CUA)
 Forenklet vurdering
 Avvente bestilling
 Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator
 Sikkerhet relativ til komparator
 Kostnader / Ressursbruk
 Kostnadseffektivitet

Kommentar:

Juridiske konsekvenser
 Etiske vurderinger
 Organisatoriske konsekvenser
 Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se Om MedNytt.

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcellesykdom er en arvelig (genetisk) sykdom, som omfatter flere forskjellige lidelser som innebærer en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, men ved sigdcellesykdom får de en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller kan skape vaskulære, okklusive kriser (VOC) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførselen til vev, noe som gir opphav til smerter, for eksempel i skjelett og muskulatur (3). Hemolytisk anemi defineres som forkortet levetid av røde blodlegemer (14).

Det er mulig å være bærer av tilstanden uten selv å være syk (det vil si, har arvet genfeilen fra bare en av foreldrene). Bærere kan imidlertid få barn med sykdommen. Personer som arver genfeilen fra begge foreldrene får sigdcellesykdom og blir syke. Sigdcellesykdom er sjelden hos personer med genetisk avstamning fra Nord-Europa. Den er vanligst i Afrika, men finnes også hos personer fra middelhavslandene, Midt-Østen, Asia og Karibien. I Norge er dette en sjelden sykdom, med en forekomst på 15 tilfeller i 1997. Vi har ikke funnet noen oppdatert informasjon om dagens prevalenstall. På grunn av økt mobilitet av verdens populasjoner, kan man forvente en økning i prevalens av sigdcellesykdom i flere land blant annet Norge (3,4).

Dagens behandling

Sigdcellesykdom forekommer i forskjellige varianter og behandlingen vil derfor variere avhengig av alvorlighetsgrad. Behandlingen innebærer forebygging og behandling av infeksjoner (f.eks. ved vaksinasjon og bruk av antibiotika), samt lindring av akutte, og etter hvert kroniske følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelse (f.eks. vaso-okklusive kriser; VOC). Behandling av smerte kan innebære bruk av ulike smertestillende legemidler, ofte en kombinasjon av ulike legemidler (paracetamol, ibuprofen, NSAID, kodein, morfin). På sykehus kan man også få væske intravenøst og oksygen via maske. I visse tilfeller (alvorlig sigdcellesykdom) brukes blodoverføring som hjelper ved anemi, lungekomplikasjoner og hjerneslag. Beinmargstransplantasjon er på forsøksstadiet, og tilbys ikke alle. Behandlingen er svært krevende, og det er dessuten fare for alvorlige og farlige bivirkninger for pasienten (3).

Den eneste medisinske behandlingen spesifikt rettet mot sigdcelleanemi har inntil nylig vært hydroksykarbamid (Hydrea, Hydroxyurea, Siklos, Xromi), gitt til forebygging av tilbakevendende smertefulle VOC. Hydroksykarbamid er assosiert med noen bivirkninger, f.eks. utslett, mageproblemer og reduksjon av en type hvite blodceller (nøytrofiler). Sistnevnte er viktige i forsvaret mot infeksjoner. Ved behandling med hydroksykarbamid skal man ikke gi levende vaksiner under behandling og seks måneder etter avsluttet behandling (3,5,6). Nylig (april 2021) har også legemidlet krizanlizumab (Adakveo) blitt markedsført, også dette til forebygging av tilbakevendende VOC hos pasienter med sigdcellesykdom. Legemidlet kan gis som tilleggsbehandling til hydroksyurea/hydroksykarbamid (HU/HC) eller som monoterapi til pasienter der HU/HC er uegnet eller utilstrekkelig (7). Det er imidlertid ulikheter mellom de nevnte preparatene når det gjelder hva som er godkjent indikasjon (f.eks. til ulike aldersgrupper).

Virkningsmekanisme

Voxelotor is a hemoglobin S (HbS) polymerization inhibitor that binds to HbS with a 1:1 stoichiometry and exhibits preferential partitioning to red blood cells (RBCs). By increasing the affinity of Hb for oxygen, voxelotor demonstrates dose-dependent inhibition of HbS polymerization. Nonclinical studies suggest that voxelotor may inhibit RBC sickling, improve RBC deformability, and reduce whole blood viscosity (8).

Tidligere godkjent indikasjon

Ikke aktuelt.

Mulig indikasjon

Til behandling av hemolytisk anemi hos pasienter ≥ 12 år med sigdcellesykdom (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk studie (HOPE), som oppsummert under. Studien var en dobbeltblindet, randomisert (1:1:1), placebo-kontrollert, fase III studie, som sammenliknet to dosenivåer av vokselotor versus placebo hos pasienter med sigdcellesykdom. I tillegg pågår det en åpen forlengelsesstudie til denne (034OLE), hvor pasienter som har deltatt i HOPE-studien får behandling med vokselotor (ingen kontrollarm).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (12-65 år) med sigdcellesykdom, og hemoglobin (Hb) $\geq 5,5$ og $\leq 10,5$ g/dl ved screening, samt minst én såkalt vaso-okklusiv krise (VOC) i de 12 mnd forut for inklusjon i studien (n=274).	Vokselotor 900 mg eller 1500 mg peroralt 1x daglig i opptil 72 uker	Placebo peroralt 1x daglig i opptil 72 uker	<u>Primært utfallsmål:</u> antall pasienter med økning i Hb $> 1\text{g/dl}$ fra baseline til uke 24. Det var en rekke sekundære utfallsmål.	NCT03036813 ; EudraCTnr 2016-003370-40; GBT440-031; (HOPE); Fase III	Studien er avsluttet og publiserte resultater foreligger (publikasjon I og publikasjon II).
Pasienter ≥ 12 år med sigdcellesykdom som har deltatt i HOPE-studien, nevnt over (n=179).	Vokselotor 1500 mg peroralt 1x daglig	Ingen	<u>Primære utfallsmål:</u> langtidssikkerhet og tolerabilitet (bivirkninger og forekomst av sigdcelle-relaterte komplikasjoner) av opptil 5 års behandling. <u>Sekundære utfallsmål:</u> effekt av behandlingen (opptil 5 år) på hemolytisk anemi (målt vha. hemoglobin, bilirubin og retikulocytter).	NCT03573882 ; EudraCTnr 2017-004045-25; GBT440-034; (034OLE); Fase III	Studien pågår og forventes å være avsluttet i oktober 2024.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter tilsvarende indikasjon (sigdcelleanemi) er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2021_004 , ID2019_128 , ID2019_077 , ID2018_095 og ID2018_050).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter (9-11). - Metoden er under vurdering hos NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (12).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,13).

4. Referanser

- 1) Voxelotor - Oxbryta - Treatment of haemolytic anaemia in sickle cell disease. Specialist Pharmacy Service (SPS). (05.10.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/voxelotor/>
- 2) Voxelotor – EMEA/H/C/004869, Orphan. EMA. (26.01.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting_.pdf
- 3) Sigdcellesykdom. Helsebiblioteket.no. (28.01.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom>
- 4) Græsdal JS, Gundersen K, Holm B, Waage A. Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 678–80. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--678-80.pdf>
- 5) Hydroksyurea (L2.1.7.1). Norsk legemiddelhandbok. (08.12.2015). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.1.7.1/Hydroksyurea>
- 6) Preparatomtale: Siklos (hydroksykarbamid). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_no.pdf
- 7) Preparatomtale: Adakveo (krizanlizumab). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_no.pdf
- 8) Preparatomtale: Oxbryta (voxelotor). US Food and Drug Administration (FDA). Tilgjengelig fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213137s000lbl.pdf
- 9) Herity LB, Vaughan DM, Rodriguez LR, Lowe DK. Voxelotor: A Novel Treatment for Sickle Cell Disease. Ann Pharmacother. 2021 Feb;55(2):240-245. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/4fd0ffc115cbcb6cf2b569f38412cc11aeb2cae7>
- 10) Han J, Saraf SL, Gordeuk VR. Systematic Review of Voxelotor: A First-in-Class Sickle Hemoglobin Polymerization Inhibitor for Management of Sickle Cell Disease. Pharmacotherapy. 2020 Jun;40(6):525-534. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/6e25443aa0100508b1b6925da0ffafa5068b32e8>
- 11) Tanriverdi LH, Sarici A, Erkurt MA, Parlakpınar H. The efficacy of voxelotor, 900 mg in patients with sickle cell anaemia: A meta-analysis of the randomised controlled trials. Int J Clin Pract. 2021 Jun;75(6):e13967. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/63238a9d692ca46093865a335d6d53f6dcec518f>
- 12) Voxelotor for treating sickle cell disease (ID1403). Proposed (GID-TA10505). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (23.04.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10505/documents>
- 13) Voxelotor for Sickle Cell Diseases. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 10748. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/voxelotor-for-sickle-cell-disease/>
- 14) T4.1.3.4 Hemolytisk anemi. Norsk legemiddelhandbok. (14.06.2021). Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T4.1.3.4/Hemolytisk_anemi

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
20.08.2021	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.