

Cobenfy – ett nytt alternativ för behandling av schizofreni

Den 26 september i år hände det som många väntat på: det amerikanska läkemedelsverket FDA godkände läkemedlet Cobenfy (tidigare benämnt KarXT) för behandling av schizofreni. Läkemedlet kombinerar xanomelin, en M1- och M4-sektiv muskarinreceptoragonist, med den perifera muskarinantagonisten tropium för att minska biverkningar. Det är därmed det första godkända antipsykotiska preparatet för schizofreni och liknande tillstånd som inte verkar via dopamin D2-receptorblockad.

Godkännandet bygger på fas 2- och 3-studier (Emergent 1-3), där studiepopulationen var patienter med schizofreni som vårdades inlagda på grund av försämring i psykotiska symtom [1-3]. Behandlingen gavs som monoterapi. I en nyligen publicerad metaanalys av dessa studier, som omfattade 640 individer, observerades en genomsnittlig minskning med 19,4 poäng på PANSS-skalan (Positive and negative syndrome scale) för Cobenfy, jämfört med 9,6 poäng för placebo [4]. Effektstorleken (Cohens $d = 0,65$) är jämförbar med de mest effektiva antipsykotiska läkemedlen med undantag för klozapin, som står i särklass [5].

En stor nyhet i de kliniska prövningarna var biverkningsprofilen: prevalensen av biverkningar typiska för andra antipsyko-



Simon Cervenka, professor i psykiatri, överläkare, institutionen för medicinska vetenskaper, avdelningen för klinisk neurovetenskap, Uppsala universitet; Akademiska sjukhuset
● simon.cervenka@neuro.uu.se

tika, som viktökning, extrapyramidala symtom och somnolens, var på samma nivå som placebo. I stället rapporterades lindriga till måttliga gastrointestinala besvär som illamående (19 procent i Cobenfy-gruppen jämfört med 2-6 procent i placebogruppen), kräkningar (14-16 procent jämfört med 1-6 procent) och förstoppning (13-21 procent jämfört med 4-10 procent), vilket är förenligt med läkemedlets muskarina profil. Dessa besvär avtog oftast efter de första veckorna. Två studier med 52 veckors behandling pågår nu för att bedöma tolerabiliteten över längre tid.

I studierna framkom stöd för att Cobenfy kan ha viss effekt på negativa symtom. I en samlad analys av sekundära utfall fann man en signifikant minskning av positiva symtom enligt PANSS med 3,2 poäng jäm-

»En central fråga är om specifika populationer kan ha särskild nytta av Cobenfy.«

fört med placebo ($d = 0,67$) och av negativa symtom med 1,7 poäng ($d = 0,4$). En subgruppsanalys visade signifikant effekt på negativa symtom hos individer med framträdande negativa och endast måttliga positiva symtom. Gruppen var dock liten ($n = 39 + 35$), och individerna var inte matchade.

Xanomelin utvecklades ursprungligen för att behandla kognitiv nedsättning vid Alzheimers sjukdom. Man har därför haft förhoppningar om att Cobenfy kan förbättra även kognitiv funktion vid schizofreni, en viktig negativ prediktor för långtidsutfall. I Emergent-1 testades kognitiv förmåga, men ingen signifikant skillnad mellan grupperna observerades [6]. Post hoc-analyser visade vissa effekter när extremvärden exkluderades eller analysen begränsades till individer med tydlig kognitiv nedsättning, men detta behöver bekräftas i prospektiva studier. Dessvärre tycks man enligt Clinicaltrials.gov inte ha inkluderat kognitiva mätningar i Emergent-2 och Emergent-3, och frågan om Co-

benfys eventuella effekt på kognitiv förmåga får tills vidare anses vara obesvarad.

En central fråga är om specifika populationer kan ha särskild nytta av Cobenfy. I den poolade analysen av Emergent-studierna fanns det inga tydliga effekter i de olika subgrupperna, men detta är bara ett delsvår; här behövs kliniska prövningar som är specifikt utformade för att studera interaktionseffekter mellan individ och behandling. Ett annat möjligt användningsområde för Cobenfy är som tillägg till andra antipsykotika, vilket man undersöker i en pågående fas 3-studie som förväntas vara klar nästa år.

Sammanfattningsvis innebär godkännandet av Cobenfy ett välkommet tillskott inom behandling av psykotillstånd, främst tack vare dess unika biverkningsprofil samt viss effekt på negativa symtom. Där emot återstår ännu att visa effekt på kognitiv förmåga, samt om det finns specifika subgrupper som bör prioriteras. Frågan blir särskilt relevant med tanke på det förväntade priset: behandlingen beräknas kosta cirka 20 000 USD per år i USA. Det finns ännu ingen prognos för när läkemedlet kan bli tillgängligt i Sverige. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2025;122:24134

REFERENSER

1. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, et al. Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia. *N Engl J Med*. 2021;384(8):717-26.
2. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, et al. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-tropium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *Lancet*. 2024;403(10422):160-70.
3. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, et al. Efficacy and safety of xanomeline-tropium chloride in schizophrenia: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(8):749-56.
4. Kaul I, Sawchak S, Claxton A, et al. Efficacy of xanomeline and tropium chloride in schizophrenia: pooled results from three 5-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, EMERGENT trials. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2024;10(1):102.
5. Huhn M, Nikolakopoulou E, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019;394(10202):939-51.
6. Sauder C, Allen LA, Baker E, et al. Effectiveness of KarXT (xanomeline-tropium) for cognitive impairment in schizophrenia: post hoc analyses from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):491.

HUVUDBUDSKAP

- Cobenfy är ett nytt läkemedel för behandling av schizofreni, som verkar på muskarina receptorer.
- Preparatet är det första godkända antipsykotiska läkemedlet mot schizofreni och liknande tillstånd som inte verkar på dopamin D2-receptorer.
- Effekten är i paritet med tidigare godkända preparat, men med en helt annan biverkningsprofil.
- Viss effekt sågs även på negativa symtom.
- Ännu saknas bevis för effekt på kognitiv nedsättning samt uppgifter om långtidstolerabilitet.
- Preparatet utgör ett välkommet nyttillskott till behandlingsarsenalen vid psykotiska syndrom.