



Elivaldogen autotemcel (Lenti-D) vid cerebral adrenoleukodystrofi (ALD)

Tidig bedömningsrapport 2021-05-04

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Elivaldogen autotemcel, alias Lenti-D, ALD102
Nyhetsbeskrivning	Ny behandlingsprincip
Klassificering	ATC-kod: A16AB(?) alternativt N07XX(?) Biologiskt läkemedel <input type="checkbox"/> ATMP <input checked="" type="checkbox"/> Vaccin <input type="checkbox"/>
Företag	Bluebird bio
Indikation, förväntad	Pojkar upp till 17 års ålder med adrenoleukodystrofi (ALD), en ärftlig neurodegenerativ sjukdom som beror på en defekt ABCD1-gen på x-kromosomen [1].
Verkningsmekanism	Elivaldogen autotemcel betecknar en genterapi som ersätter den felaktiga ABCD1-genen vid ALD med en intakt gen. Med hjälp av en lentivirus-vektor överförs den intakta ABCD1-genen till patientens egna hematopoetiska CD34+ -celler. Efter att patienterna har förbehandlats med cytostatika återges dessa celler, som sedan frisätter den intakta versionen av adrenoleuko-dystrofiproteinet (ALDP), ett protein som är av stor betydelse för nedbrytningen av mycket långkedjade fettsyror (very long-chain fatty acids; VLCFA), som vid ALD anses förorsakar den progressiva neurologiska degenerationen på grund av demyelinisering av vit hjärnsubstans [1, 2].
Dosering, förväntad	Denna behandling ges vid ett enda tillfälle och i den publicerade studien användes doser mellan $6,0-19,4 \times 10^6$ CD34+ celler/kg kroppsvikt som infusion. Efter infusionen gavs G-CSF.
Administreringsätt	Denna behandling måste ges av sjukvårdspersonal. Processen kan liknas vid en autolog stamcellstransplantation med modifierade celler. Från patienternas benmärg skördas stamceller, som sedan på ett laboratorium erhåller den friska ABCD1-genen med hjälp av elivaldogen autotemcel och förökas. Dessa celler ges sedan som infusion efter kemoterapi (busulfan och fludarabin) för att förstöra de defekta cellerna [2].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020–10 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2021–07 PRIME: <input checked="" type="checkbox"/> Särmläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input checked="" type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Specialiserad slutenvård där barnneurologer samverkar med hematologer inom autolog stamcellstransplantation CAST
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>



Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Uppgifter om kostnader med denna behandling saknas. Listpris för de godkända genterapierna Zynteglo och Zolgensma ligger runt 17 miljoner kronor per patient.
Annan påverkan	Med elivaldogen autotemcel försvinner behovet av att finna en lämplig benmärgsdonator för stamcells-transplantation. Om denna behandling introduceras så bör man ta ställning till vilka patienter som ska få stamcellstransplantation enligt nuvarande rutiner och vilka patienter som ska erhålla elivaldogen autotemcel.
ATMP	
Särskilda krav för behandling	Tillgång till aferes för utvinning av CD34+ -celler. Troligt är att patienterna kommer att behandlas vid särskilt certifierade enheter, såsom är fallet för till exempel Zynteglo. Det är sannolikt att behandlingen av cellerna med elivaldogen autotemcel sker på en annan, centraliserad, plats än där patienten befinner sig. Detta har hittills varit det normala förfarandet för andra cellterapi som använder sig av lentivirusvektorer.
Teknik och hantering	De aktuella kandidaterna för denna behandling erhåller filgrastim (granulocyte-colony stimulating factor [G-CSF]), som underlättar mobilisering av hematopoetiska stamceller (HSC), som sedan skördas med hjälp av aferes. CD34+ -cellerna anrikas sedan och skickas till central plats där de transduceras med elivaldogen autotemcel lentiviral vektor. Cellerna förvaras i fryst tillstånd i en kryopreservativ lösning. Från denna tas prover för kontroll av frisättning av det intakta proteinet. Cellerna skickas därefter till behandlande center där de ges tillbaka till patienten via en intravenös infusion via en central venkateter, efter att patienterna först har behandlats med myeloablative cytostatika (cyklofosamid IV and busulfan IV) [2].
Sjukdomen	
Förekomst	I Sverige känner man till färre än 100 pojkar och män med sjukdomen. I internationell litteratur anges att mellan två och fem pojkar per 100 000 har anlag för att utveckla sjukdomen i någon av dess olika former. Hur många kvinnor som har sjukdomen med lindriga symtom är inte helt känt [3].
Sjukdomens svårighetsgrad	Adrenoleukodystrofi finns i tre former; barndomsform, ungdomsform och vuxenform. Barndomsformen är svårast och förekommer bara hos pojkar. De första symtomen brukar komma vid fyra till åtta års ålder i form av svårigheter med koncentration, minne och inläring. Även synen och hörseln påverkas. Pojkarna kan få plötsliga aggressionsutbrott eller bli passiva. Efter hand får de också smärtor, förlamningar, epilepsi och svårigheter med tal eller språk. De kan ha svårt att äta, tugga och svälja. <i>De flesta av dem lever bara några år efter att de blivit sjuka.</i> De som insjuknar senare, i ungdomsformen eller i vuxenformen, får liknande symtom men sjukdomen fortskrider inte lika snabbt. Hematopoetisk stamcellstransplantation kan göras innan tydliga symtom visat sig [3-5].
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input type="checkbox"/> För närvarande är det endast allogen stamcellstransplantation som kan förhindra en sjukdomsprogress.



Behandlingsriktlinjer: Socialstyrelsen Sällsynta hälsotillstånd.
Adrenoleukodystrofi och adrenomyeloneuropati [3]:

<https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/adrenoleukodystrofi-och-adrenomyeloneuropati/>

Vetenskaplig dokumentation	
	STARBEAM ALD-102 , NCT01896102 [2, 6, 7]
Typ av studie	Fas 2/3
Status	Pågående (inga fler patienter inkluderas)
Antal patienter	32 pojkar ≤17 års ålder
Patientpopulation Inklusion, urval	MR med gadoliniumpåvisad cerebral ALD. Sjukdom i tidigt stadium visat genom: 1) Adrenoleukodystrophy-specific neurologic function scale (NFS) [8] 0 eller 1 2) Loes score [9] 0,5 – 9
Exklusion, urval	Patienter med HLA-matchande syskon, som kan donera celler för benmärgstransplantation
Interventionsbehandling	$6,0 \times 10^6$ – $19,4 \times 10^6$ CD34+ celler /kg kroppsvikt som infusion.
Jämförelsearm	Saknas
Resultat <i>Primär utfallsvariabel</i>	Andelen patienter vid liv utan allvarlig funktionsnedsättning (MFD) 24 månader efter Lenti-D behandling. Resultat redovisas i en interimrapport, som publicerades 2017 [2]: Man redovisar resultat för 17 pojkar (4–13 år), varav 16 med 24 månaders data. Två av dessa hade sjukdomsprogress och avled. En efter 12 månader, efter att även ha erhållit en allogen stamcellstransplantation som gav komplikationer. Den andra patienten försämrades snabbt neurologiskt och dog 22 månader efter Lenti-D-behandling.
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Förändring i "Neurologic Function Score" (NFS) från start till månad 24. Hos 14/16 Lenti-D-behandlade patienter stabiliserades den neurologiska funktionen fram till den senaste uppföljningen. Detta definierades som stabil NFS ≤ 4 utan en ökning av > 3 från studiestart (baseline).
ATMP	Medianen för uppföljningstiden enligt ett abstrakt från 2020 är 21,2 månader (maximalt 60 månader) [6]. Enligt detta abstrakt föreligger 24 månaders uppföljningsdata för 15 patienter och dessa är fria från MFD fram till senaste uppföljning.
Säkerhet	Enligt den första interimrapporten tolererades behandlingen väl och biverkningar var relaterade till stamcellsbehandlingen och den myeloablative konditioneringen. Inga rapporter om GVHD eller transplantations-relaterade maligniteter har noterats.
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Enligt uppgift i ett konferensabstrakt (EBMT 2020) har 32 pojkar behandlats inom ALD-102 [6], men samma utfallsresultat redovisas som i den första interimrapporten från 2017 [2]. Patienter som har gått igenom ALD-102 inkluderas i studien LFT-304 för långtidsuppföljning NCT02698579 [10].

MFD: Påtaglig funktionsnedsättning: förmåga till kommunikation, kortikal blindhet, beroende av sondmatning, inkontinens, rullstolsberoende, avsaknad av viljestyrda rörelser.



Pipeline	
Andra läkemedel med indikationen	Leriglitazon ligger i pipeline för indikationen X-länkad adrenoleukodystrofi (ALD) hos vuxna patienter med adrenomyeloneuropati (AMN). Patienter kan även behandlas försöksvis med Lorenzos olja.
Andra indikationer för läkemedlet	Denna behandling är specifik mot gendefekten som ligger bakom sjukdomen ALD.
Övrigt	
Patienter som har gått igenom ALD-102 inkluderas i studien LFT-304 för långtidsuppföljning NCT02698579 [10]. Det pågår även en fas III studie ALD-104 NCT03852498 [11], men data från denna studie har inte publicerats.	
Författare	
Författaren har lämnat jävsdeklaration. Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset	
Referenser	
<ol style="list-style-type: none"> 1. bluebird bio. <i>Press release Oct 2: bluebird bio Announces European Medicines Agency's Acceptance of Marketing Authorization Application (MAA) for elivaldogene autotemcel (eliceL, Lenti-D™) Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD)</i>. 2020 [cited 2020-11-27]; Available from: http://investor.bluebirdbio.com/news-releases/news-release-details/bluebird-bio-announces-european-medicines-agencys-acceptance-0. 2. Eichler, F., et al., <i>Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy</i>. <i>N Engl J Med</i>, 2017. 377(17): p. 1630-1638. 3. Socialstyrelsen Sällsynta hälsotillstånd. <i>Adrenoleukodystrofi och adrenomyeloneuropati</i>. 2018 [cited 2020-11-27]; Available from: https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/adrenoleukodystrofi-och-adrenomyeloneuropati/. 4. Zhu, J., et al., <i>The Changing Face of Adrenoleukodystrophy</i>. <i>Endocr Rev</i>, 2020. 41(4): p. 577-93. 5. NHS. <i>Lenti-D for adrenoleukodystrophy in boys</i>. 2017 [cited 2020-11-27]. 6. Köhl, J.-S., Eichler, F. Duncam, C. et al.,, <i>0077 - LENTI-D HEMATOPOIETIC STEM CELL GENE THERAPY STABILIZES NEUROLOGIC FUNCTION IN BOYS WITH CEREBRAL ADRENOLEUKODYSTROPHY</i>, in <i>46th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), 29 August to 1 September 2020</i>. 2020. 7. Clinicaltrials.gov. <i>NCT01896102 A Phase 2/3 Study of the Efficacy and Safety of Hematopoietic Stem Cells Transduced With Lenti-D Lentiviral Vector for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD)</i>. 2020 [cited 2020-11-17]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896102?term=Lenti-D&draw=2&rank=2. 8. Moser, H.W., et al., <i>X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients</i>. <i>Neuropediatrics</i>, 2000. 31(5): p. 227-39. 9. Loes, D.J., et al., <i>Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations</i>. <i>AJNR Am J Neuroradiol</i>, 1994. 15(9): p. 1761-6. 	



10. Clinicaltrials.gov. *NCT02698579 Long-term Follow-up of Subjects With Cerebral Adrenoleukodystrophy Who Were Treated With Lenti-D Drug Product*. 2020 [cited 2020-11-27]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02698579?term=Lenti-D&draw=2&rank=1>.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT03852498 Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of Gene Therapy for the Treatment of Cerebral Adrenoleukodystrophy (CALD)*. . 2020 [cited 2020-11-27]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03852498?term=Lenti-D&draw=2&rank=3>.

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.